

**ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES SCHWELLENNAHEN
AKUSTISCH EVOZIERTEN MENSCHLICHEN RINDEN-
POTENTIALS DURCH DIAZEPAM (VALIUM^R)**

von
Gert Volker Manß
aus
Thorn

1973 № 211

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. M. Wigand

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES SCHWELLENNAHEN AKUSTISCH EVOZIERTEN MENSCHLICHEN RINDEN- POTENTIALS DURCH DIAZEPAM (VALIUM^R)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gert Volker Manß
aus
Thorn



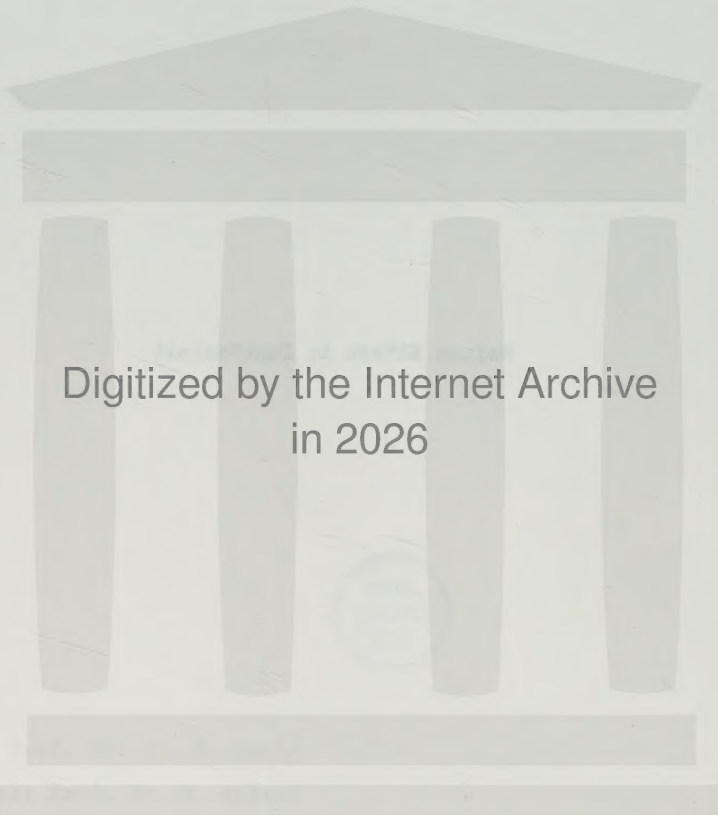
Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. G. Kittel

Korreferent: Prof. Dr. M.E. Wigand

Tag der mündlichen Prüfung: 10.4.1973

Meinen Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548408_0012

Herrn Prof. Dr. med. G. Kittel, Vorstand der Phoniatischen Abteilung an der Erlanger Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik, sei an dieser Stelle für die Anregung zur Bearbeitung des Themas, für die Überlassung der Arbeit und die Unterstützung während der Durchführung herzlich gedankt.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Wigand, Direktor der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik, für die Übernahme des Korreferates, sowie seinem Vorgänger Prof. Dr. med. G. Theissing für die Bereitschaft, die Arbeit in seinem Hause durchführen zu lassen, aufrichtig danken.

Herrn Dipl. Ing. Dr. M. Spreng vom 1. Physiologischen Institut Erlangen danke ich für die wiederholte freundliche Beratung, Herrn Prof. Dr. med. D. Bente, Oberarzt an der Erlanger Universitätsklinik für Neurologie und Psychiatrie für seine Hinweise und seine Unterstützung bei der Auswahl der Probanden.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Entwicklung der Potentialerforschung	2
2. Eigenschaften des akustisch evozierten Potentials	7
3. Methode	8
4. Die "objektive" Hörschwelle	10
III. Problemstellung	12
IV. Methode	13
1. Die untersuchte Substanz Diazepam (Valium ^R)	13
2. Versuchspersonen	13
3. Versuchsablauf	13
4. Versuchsanordnung	14
5. Apparativer Aufbau	16
6. Auswertung der Rindenpotentiale	20
7. Untersuchung der subjektiven Hörschwelle	22
8. Fehlerrechnung	22
V. Ergebnisse	24
1. Latenzveränderungen des gemittelten Rindenpotentials	24
2. Amplitudenveränderungen des Rindenpotentials	24
3. Veränderungen der subjektiven Hörschwelle	28
VI. Diskussion	33
VII. Kritik der eigenen Methode	34
1. Versuchsanordnung	34
2. Apparativer Aufbau	34
VIII. Zusammenfassung	35
Tabellarischer Anhang	36
Dokumentation der Versuchsergebnisse	41
Literaturverzeichnis	48

I. EINLEITUNG

Reizevozierte Hirnrindenpotentiale des Menschen werden nach weitgehender experimenteller Erforschung in zunehmendem Maße auch im klinisch-medizinischen Bereich berücksichtigt und ausgewertet. Insbesondere akustisch evozierte Potentiale haben sich als ein vorläufig durch keine andere Methode zu ersetzendes Hilfsmittel bei der Früherkennung von Hörschäden im Klein- und Kleinstkindesalter bewährt. Bisweilen ist die Ableitung der Potentiale bei Kindern nur schwer ohne Sedierung möglich. Die Aussage der Potentiale kann aber von entscheidender Bedeutung für die weitere Behandlung, ja für das Schicksal der Kinder sein. Somit ist es wünschenswert, die Auswirkung von Sedativa auf die akustisch hervorgerufenen Potentiale zu kennen. Professor Dr.med. G. Kittel gab die Anregung, dieses immer wieder auftauchende Problem zu untersuchen. Aus der Fülle der in Frage kommenden Substanzen untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit die Wirkung des Tranquillizers Diazepam (Valium^R) auf das akustisch evozierte Rindenpotential.

II. L I T E R A T U R

1. Entwicklung der Potential-Erforschung

In seinem wissenschaftlichen Bestreben, objektivierbare Aussagen über Sinnesindrücke treffen zu können, ist es, wie KEIDEL sagt, ein alter Wunsch jedes Sinnesphysiologen, die Sinneserregung nicht auf dem Umwege über subjektive, in nicht abschätzbarem Maße verzeichnende Schilderungen des untersuchten Individuums, sondern direkt, "objektiv" zu messen.

1924 gelang es BERGER (4) erstmals, mit einem Saitengalvanometer über eine Trepanationsstelle an der Hirnrinde des Menschen Gleichspannungspotentiale nachzuweisen, die auf akustische Reizung hin auftraten und während der gesamten Reizdauer anhielten. Am unverletzten Schädel konnten Hirnspannungen erst später mit Entwicklung entsprechender elektrischer Verstärker abgebildet werden. Es lag in der Natur der damaligen Verstärker, daß man sich in der Folgezeit vornehmlich mit höher frequenten Hirnströmen beschäftigte, erst neuerdings gelangte die von BERGER gefundene langsame reizabhängige Spannungsschwankung wieder zur Beachtung. Auch im höher frequenten Anteil der Hirnströme fahndete man nach reizzugeordneten Veränderungen. Nachdem schon BERGER (4) beobachtet hatte, daß durch optische und auch akustische Reize der Alpharhythmus blockiert werden konnte, fand 1939 P. DAVIS (17) im EEG des wachen Menschen eine auf Schallreizung sowohl als on- als auch als off-Effekt auftretende bisweilen triphasische Welle mit einer Latenz von 30 - 40 und einer Gesamtdauer von 300 msec. Im EEG des schlafenden Menschen entdeckten LOOMIS, HARVEY, HOBART sowie H. und P. DAVIS (16) auf Schallreizung hin eine Spannungsänderung, die sie K-Komplex nannten (s. Abb. 1). Es handelte sich hierbei um eine Reihe mehr oder weniger regelmäßiger Wellen, die sich aus einer langsamen und einer schnelleren Komponente von etwa 8 - 16 Hz zusammensetzt. Der K-Komplex läßt sich von der gesamten Hirnrinde, am deutlichsten jedoch an Stirn und Scheitel nachweisen (13). Er ist nicht spezifisch für akustische Reizung, sondern ist in ähnlicher Form auch durch Licht- und Schmerzreizung zu erhalten. Er tritt bisweilen auch spontan auf, im Wachzustand ist er von der Spontanaktivität des EEG überlagert und deshalb nicht nachzuweisen.

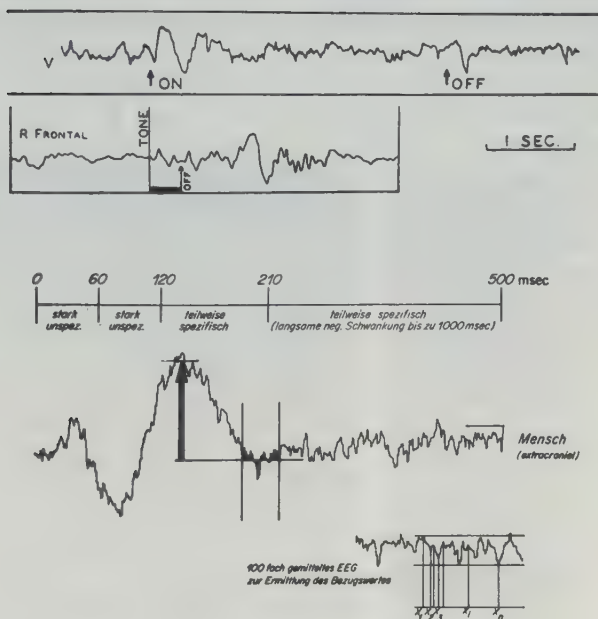


Abb. 1. Veränderungen des menschlichen EEG auf Schallreize; oberste Spur: on- und off-Effekt am wachen Menschen (P.A.DAVIS (17)); darunter: K-Komplex beim schlafenden Menschen (H.DAVIS et alii (16)); unten: typisches gemittelttes Rindenpotential (nach SPRENG, KEIDEL (49)).

Wegen der Diskretheit der gefundenen Veränderungen - die Potentiale von etwa 5 - 10 uV Amplitude werden ja durch die 10mal stärkere Grundaktivität überdeckt - setzten frühzeitig Bestrebungen ein, die Grundaktivität zu eliminieren. Man wandte dabei verschiedene Methoden an. DAWSON, ABE u.a. schrieben reizsynchron die in Frage kommenden EEG-Abschnitte übereinander. SUZUKI und ASAWA versuchten durch fotografische Überlagerung die Verhältnisse zu verdeutlichen (20). Beide Male ging man von der Überlegung aus, daß die zufälligen Schwankungen der Grundaktivität sich beim Übereinanderprojizieren stärker verzeichnen als das in Amplitude und Zeitauftritt nur wenig

streuende evozierte Potential (s. Abb. 2). Es lassen sich jedoch nicht beliebig viele EEG-Züge übereinanderprojizieren. Von einem gewissen Punkte ab wird mit Vergrößerung der Zahl der ineinander kopierten Züge das Resultat schnell unübersichtlich.

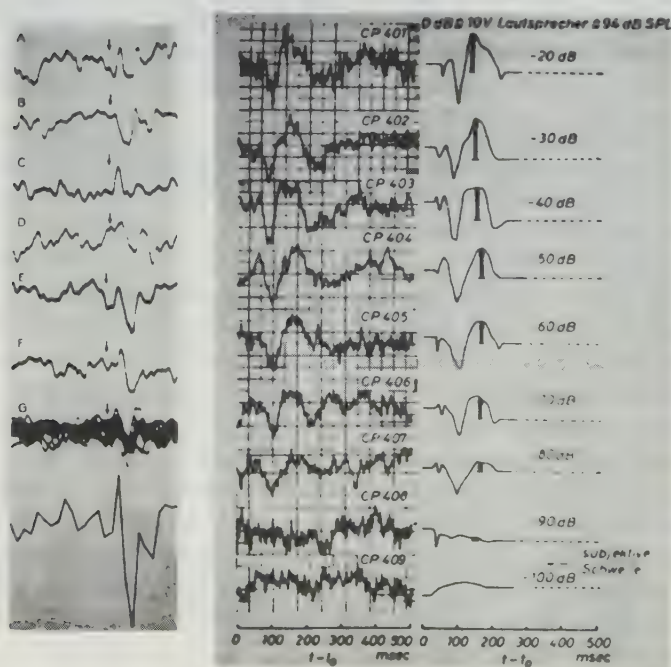


Abb. 2. Verschiedene Methoden zur Darstellung evozierter Rindenpotentiale; links der von SUZUKI und ASAWA versuchte Weg der Überlagerung, darunter die zeichnerische Addition der Kurven A - F (nach FELDMANN (20)); rechts zum Vergleich eine Serie von Potentialen für unterschiedliche Reizintensitäten, die nach dem z.Zt. üblichen EEG-Mittelungsverfahren durch Computer gewonnen wurde (nach KEIDEL (29)). Die deutlich zu sehende Abhängigkeit der Potentialamplitude von der Reizintensität gilt als Beweis für die Reizspezifität der Potentiale.

Ein Fortschritt im Bestreben, den Signal-Störabstand von 0,1 - 0,2 zu verbessern, war die Mittelwertbildung durch rechnerische reiz-synchrone Superposition von mehreren evozierten Einzelpotentialen. Ein frühes Beispiel für eine solche von Hand durchgeführte Potentialmittelung gibt Abb. 2. KEIDEL (67) formuliert den zugrundeliegenden Gedanken folgendermaßen: "Eine Größe, die mit stets gleicher Latenz und Polarität zum Startpunkt auftritt, wird hierbei sukzessive vergrößert, während Störgrößen mit statistisch wechselnder Größe und Polarität zu Null nivelliert werden." Die Qualität der gemittelten Potentiale steigt, wie schon zu vermuten, mit der Zahl der gemittelten Einzelpotentiale und deren genauen Abtastung, d.h. der zeitlichen Rasterung (s. Abb. 3). Schon bei bescheidenen Ansprüchen ist die erforderliche Rechenarbeit beträchtlich. Man versuchte

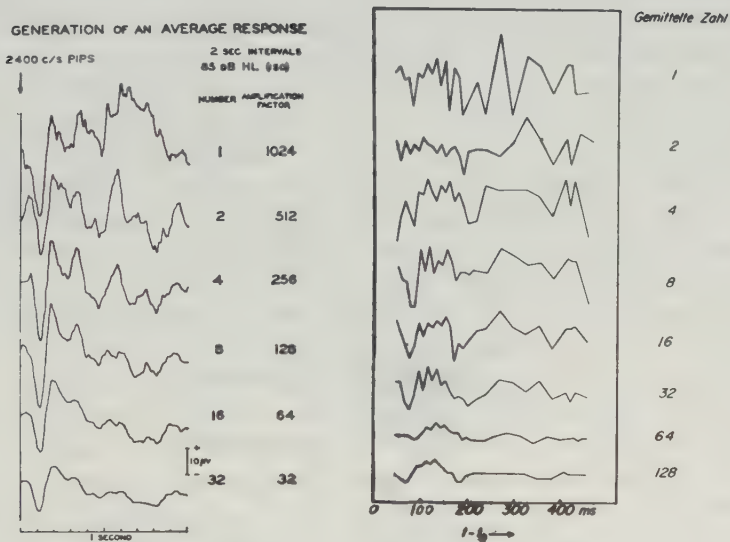


Abb. 3. Einfluß der Anzahl von Mittelungsschritten auf das Aussehen des gefundenen Potentials. Mit zunehmender Zahl (von oben nach unten) Eliminierung der störenden Spontanaktivität (links nach DAVIS (15), rechts nach SPRENG (50), bei DAVIS zur Erzielung vergleichbarer Amplituden unterschiedlicher Verstärkungsfaktor).

deshalb die Messung und Mittelwertsbildung maschinell auszuführen. KEIDEL (39) beschreibt ein Rechenwerk, welches erlaubt, die Einzel-potentiale an vorgegebenen zeitlichen Punkten zu messen und den jeweiligen Mittelwert zu diesem Zeitpunkt zu bilden. Die heute als Mittelwertsbildner verwandten, ursprünglich für Probleme der Kernphysik entwickelten Computer arbeiten nach einem ähnlichen Prinzip. Allerdings läßt sich mit ihrer Hilfe die Potentialhöhe in einem Durchlauf nicht nur an einem einzigen, sondern an einer Vielzahl von Punkten messen und speichern, die lediglich vom Vorrat des Computers an Adressen abhängt. Bei den zur Zeit üblichen Modellen sind es einige Hundert (Näheres unter Methodik). Hiermit ist einsichtigerweise eine enorme Vereinfachung und ein beträchtlicher Zeitgewinn verbunden, welche die Untersuchung der evozierten Potentiale maßgeblich beschleunigten (9, 37).

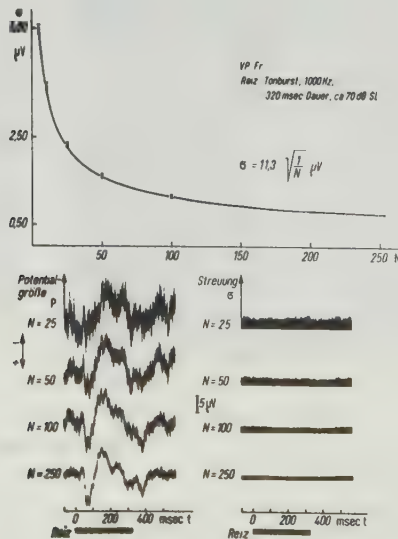


Abb. 4. Einfluß der Mittelungsanzahl auf die Streuung des Potentials. Jenseits von 100 bringt eine Fortführung der Mittelungsoperationen nur noch eine geringfügige Reduzierung der Streuung (nach FINKENZELLER (21)).

Aber auch mit dieser noch heute angewandten Methode läßt sich das Signal-Stör-Verhältnis nicht beliebig verbessern. Nach BRAZIER (6) sowie PLATTIG und KEIDEL steigt der Störabstand nicht linear, sondern nur mit der Quadratwurzel aus der Zahl der Mittelungen an (s. Abb. 3, 4). Auf einen noch entscheidenderen Umstand wies SPRENG (49) hin, der in Amplitudenhistogrammen zeigen konnte, daß die Stationarität der Spontanaktivität nicht erfüllt ist, und so bei Mittelung von mehr als hundert Potentialen kein lohnender Gewinn mehr zu verzeichnen ist.

2. Eigenschaften des akustisch evozierten Rindenpotentials

Das auf eben geschildertem Wege zu erhaltende, gemittelte akustische Hirnrindenpotential des Menschen läßt sich in eine on- und off-Komponente, sowie eine zwischen beiden liegende, langsame oberflächennegative Schwankung zerlegen. Die off-Komponente ist weniger komplexer Natur und besteht nach KEIDEL (53) im wesentlichen nur aus einer negativen Potentialschwankung von etwa 100 msec Dauer und der halben Amplitude des on-Effekts. Die langsame Schwankung läßt sich nur mit Verstärkern extrem großer Zeitkonstante erfassen, sie ist Ausdruck der Erwartung, daher nach G. WALTER auch "Expectancy Wave" genannt (11, 13, 35, 69). Der on-Effekt ist wohl am ausgiebigsten untersucht. Nichtsdestoweniger ist man noch weit davon entfernt, seine offenbar ziemlich komplexe Zusammensetzung geklärt zu haben (KEIDEL, 33). Trotzdem steht er, zur Zeit mindestens, wohl im Mittelpunkt der klinischen Betrachtungen über evozierte Rindenpotentiale, auch die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf seine Behandlung. Der on-Effekt besteht aus zwei Komponenten: a) Aus einer schnellen initialen im Zeitraum bis 60 msec nach Reizeinsetzen, mit einer Latenz von 7 - 12 msec. Sie ist nach BICKFORD, DAVIS, KIANG zwar reizsynchron, jedoch nicht reizkorrelierbar und stellt nach übereinstimmender Meinung ein reflektorisches Muskelpotential dar, welches am gesamten Körper, z.B. auch an den Armen abgeleitet werden kann (5, 13, 36). b) Aus einer mittelschnellen Komponente, in der auch der früher erwähnte K-Komplex enthalten ist. In dieser Komponente lassen sich wiederum mehrere Wellen abgrenzen (s. Abb. 1 unten): Eine erste oberflächenpositive mit einer Latenz von 90 - 120 msec, anschließend eine oberflächennegative etwa um 130 - 170 msec, sodann wieder eine positive im Bereich 190 - 230 msec, ge-

folgt von einem weiteren Negativum und einem Positivum (35, 66). Die Amplitude bewegt sich in Größenordnungen von 5 - 10 μ Volt. Diese Werte gelten für standardisierte Ableitebedingungen und mittlere Lautstärken, andernfalls sind Abweichungen zu erwarten.

Diese mittleren Komponenten sind diffus über der gesamten Rinde abzuleiten, mit einem Maximum an vertex und glabella (13, 31). Eine Erklärung dafür gibt G. WALTER: Ein Signal, das in erster Linie eine Änderung des bisherigen Status (on- bzw. off) anzeigt, gibt Anlaß zu generalisierter Aktivierung weiter Bereiche des ZNS, einschließlich Stammhirn, formatio reticularis und gesamter Rinde. Zusammengekommen mit der langsamen Gleichspannungsschwankung läßt sich jedoch eindeutig das akustische Rindengebiet als Quellort erkennen. Wie schon angedeutet, setzt sich der gesamte on-Effekt aus Anteilen verschiedener Zugehörigkeit zusammen. KEIDEL (33) unterscheidet einen intermodal-unspezifischen, einen intramodal-unspezifischen und einen intramodal-spezifischen. KEIDEL wies als erster darauf hin, daß sich zwischen Reizstärke und Potentialgröße durch die Stevens'sche Potenzfunktion eine Beziehung herstellen läßt. Die Stevens'sche Potenzfunktion stellt ursprünglich eine Verbindung zwischen Reizstärke und Empfindungsstärke her. KEIDEL'S Entdeckung war nicht nur ein Beweis für die Reizspezifität der entsprechenden Komponenten des Potentials, sondern legte den Schluß nahe, das Potential selbst möge in enger Korrelation zur Empfindung stehen. Für verschiedene Anteile des on-Effekts konnte KEIDEL differierende Exponenten der Potenzfunktion finden, und da jede Sinnesmodalität unterschiedliche Exponenten in der Potenzfunktion besitzt, hielt KEIDEL obige, schon früher vermutete, uneinheitliche Zusammensetzung des K-Komplexes für erwiesen.

3. Methode

Die Eigenschaften eines akustisch evozierten gemittelten Hirnrindenpotentials hängen von einer Fülle von Parametern ab. Reizung mit Clicks führt zu einer stärkeren Ausprägung der schnellen Anfangskomponenten, Reizung mit Sinustönen zu einer stärkeren Unterdrückung der Grundaktivität, auch ist die Latenz bei den einzelnen Schallarten unterschiedlich, am längsten ist sie bei terzgefilterten Sinustönen (9, 45, 67). Im Sprachbereich, dem Bereich des

genauesten akustischen Auflösungsvermögens um 1000 - 2000 Hz, führt eine Reizung gleicher Intensität zur Erregung mehrerer Neurone und somit zu höheren Potentials als im hohen und tiefen Frequenzbereich (49). Die Dauer des Reizes und des Intervalls ist maßgebend für den Grad der Adaptation, der sich in unterschiedlichen Exponenten der Stevens-Funktion niederschlägt (36, 56, 65). Von der Lautstärke des Reizes hängt auch nicht nur die Größe, sondern ebenso die Latenz des Potentials ab (9). Die Individualität der untersuchten Person wird mehr oder weniger im evozierten Potential sichtbar. So wirken sich der Grundtypus des EEG, z.B. starke reizunabhängige Aktivitäten wie kräftiger Alphasrhythmus, die Bewußtseinslage, Drosselung und Bahnung von Stammhirnzentren aus (49). Im Schlafe sind die Latenzen des Potentials bis zu 100 msec größer, Ermüdungstendenzen fehlen aber fast vollständig (RAPIN). Bei Störungen der Hörbahn zeigt der K-Komplex eine auffällige Dehnung, die sich zur Hörbahn-diagnostik auswerten läßt (63). Schließlich ist das Aussehen der kortikalen Antwort auch von den Ableitebedingungen geformt. Das Potential taucht nicht an allen Rindenprojektionsgebieten mit gleicher Latenz und Amplitude auf (13). Entsprechend der verwendeten Elektrodenfläche erfaßt man mehr oder weniger große Rindenareale, was sich auf Amplitude und Prägnanz des Summenpotentials auswirkt (30). Die Lagerung des Patienten ist von Bedeutung für das Auftreten schneller reflektorischer Anfangskomponenten, die bei entspannten Nackenmuskeln nicht mehr nachzuweisen sind. Die Bandbreite des Verstärkers kann das Potential weitgehend verändern. Wählt man die obere Grenze zu niedrig, erhält man geglättete Kurven, die jedoch weniger Informationsgehalt besitzen. Andererseits soll die untere Grenze genügend hoch liegen, um langsame Spontanschwankungen noch zu unterdrücken.

Aus obigen Darlegungen leuchtet die Notwendigkeit einer Standardisierung der Reiz- und Ableitebedingungen bei evozierten Potentialen für den alltäglichen klinischen Gebrauch ein. Ein Vorschlag findet sich in der Zeitschrift "Evoked Response Audiometry Club" (ERA) 1970, 4.

4. Die "objektive" Hörschwelle

Nachdem die Reizspezifität evozierter Potentiale für erwiesen galt, setzten Überlegungen ein, wie man mit Hilfe der Potentiale eine objektive Hörschwellenmessung durchführen könnte. Früher benutzte man hierzu sogar die schnellen Komponenten bis etwa 60 msec im Anfangsteil des Potentials. Dieser Teil gehorcht nicht dem Gesetz der Stevens'schen Potenzfunktion und ist nicht mit der Empfindung korrelierbar. Es scheint sich vielmehr um eine Weckreaktion zu handeln, die lediglich bei Clicks, nicht aber bei Sinustönen zu erhalten ist, und zudem nicht über das cochleare, sondern über das vestibuläre System zu laufen scheint (5, 30). Immerhin sollte man den klinischen Wert dieser Komponenten nicht unterschätzen. Sie beweisen, daß zumindest in den unteren Anteilen der Hörbahn bis zur Abzweigung der Reflexe ein überschwelliger Reiz zur Erregung führte (33). THEISSING (67) gibt die subjektive Hörschwelle 30 dB unter der Intensität an, die noch zum Auftritt schneller Komponenten führt. DAVIS und BICKFORD fanden Werte von 23 - 25 dB.

Obwohl auch der Nachweis des K-Komplexes keinen endgültigen Beweis für eine Hörempfindung darstellt (67), eignet er sich wegen seiner Reizspezifität doch besser zur Schwellenauffindung (46). Eigentlich müßte der Schallpegel, bei welchem gerade noch ein Potential auftritt, der objektiven Hörschwelle entsprechen. Er läßt sich jedoch schwer angeben. Bei höheren Reizintensitäten, besonders bei Sinustönen, wird die Spontanaktivität unterdrückt (67). Dieser Effekt verschwindet in Schwellennähe, so daß es Schwierigkeiten bereiten kann, das Potential vor dem auch im gemittelten EEG noch vorhandenen, unter Umständen sogar durch den Reiz getriggerten und deshalb aufsummierten Hintergrund zu erkennen. Es bestehen daher verschiedene Hilfsmethoden, die objektive Schwelle zu approximieren:

- a) Reiner Vergleich mit Normalkurven. DAVIS (13) schätzt so die Schwelle durch Interpolation bzw. Extrapolation aus den Mittelungen bei drei verschiedenen Intensitäten.
- b) Vortasten in Schwellenrichtung, bis das Potential nicht mehr sicher nachgewiesen werden kann, die subjektive Schwelle liegt dann nach unterschiedlichen Angaben noch 10 - 20 dB unter diesem Wert.
- c) SPRENG (49) geht davon aus, daß spezifisches Potential und Reizstärke der Stevens'schen Potenzfunktion gehorchen und somit im

doppeltlogarithmischen Maßstab aufgetragen eine lineare Abhängigkeit ergeben. Die durch zwei, besser drei gefundene Meßpunkte bestimmte Gerade läßt sich deshalb in Schwellenrichtung extrapolieren. Die Gerade ordnet jedem Potentialwert einen bestimmten Schallpegel zu. Setzt man voraus, daß eine Empfindung erst dann möglich ist, wenn sich das Potential über eine gewisse Bezugsgröße heraushebt, so ist die Schwelle durch den Schallpegel gegeben, der einem Potential in Höhe der Bezugsgröße entspricht. Die Bezugsgröße wird als mittlere Amplitude einer Anzahl schneller Schwankungen der Registrier Spur angenommen. Die so bestimmte Lautstärke entspricht mit ± 6 dB der subjektiv ermittelten Schwelle. Besser soll sich die Bezugsgröße als Amplitude eines hundertfach gemittelten Null-EEG, abgeleitet vom nichtbeschallten Individuum, finden lassen.

III. P R O B L E M S T E L L U N G

Die Bewertung des akustisch evozierten Rindenpotentials bewährt sich seit einiger Zeit bei der Untersuchung des menschlichen Hörvermögens. Mit Hilfe der kortikalen Antworten gelingt die Unterscheidung zentraler Hörschäden von peripheren. Man kann mit ihnen zentrale Hörbahndiagnostik betreiben (63), des weiteren eignen sie sich zu postoperativen Kontrollen des Gehörs, sowie zur Ermittlung der Kennlinie und Adaptation desselben (27). Ihre Hauptverwendung finden sie aber als Meßgröße in der objektiven Audiometrie, die immer dort angewandt werden muß, wo eine aktive Mitarbeit des Untersuchten nicht möglich ist. Besonders bei der Beurteilung kindlicher Hörschäden bietet diese Methode eine entscheidende Verbesserung der bisherigen, halbobjektiven Möglichkeiten, welche zumeist auf bedingten Reflexen beruhten.

Bei Verdacht auf einen frühkindlichen Hörschaden muß umgehend eine genaue Analyse des Hörvermögens durchgeführt werden, um eventuell vorhandene Hörreste frühzeitig durch entsprechende Therapie mobilisieren und damit das Kind aus der akustischen Isolation befreien zu können. Diese führt sonst unweigerlich zu einer auch im späteren Alter nicht wieder aufzuholenden geistigen und seelischen Retardierung. Nun ist die Ableitung evozierter Potentiale wegen der notwendigen Begleitumstände, des Anlegens der Elektroden und der Kopfhörer sowie des länger erforderlichen Ruhighaltens, bei Kindern besser im natürlichen oder medikamentös herbeigeführten Schlaf als im Wachzustand möglich. Um die unter Sedierung gewonnenen Potentiale beurteilen zu können, ist es nötig, den Einfluß des Sedativums auf das evozierte Potential zu kennen. Die vorliegende Arbeit unternimmt den Versuch, den Einfluß des Tranquillizers Valium^R auf die hauptsächlich interessierenden mittelschnellen Anfangskomponenten des durch akustische Reizung gewonnenen gemittelten Rindenpotentials zu klären.

IV. M E T H O D E

1. Die untersuchte Substanz Diazepam (Valium^R)

Der Tranquillizer Diazepam (Valium^R) ist ein Derivat des Benzodiazepin. Valium^R besitzt eine Affinität zu hippocampus, nucleus amygdalae und septum, weshalb diese Strukturen des Limbischen Systems bereits durch geringe Dosen beeinflusst werden. Auswirkungen am cortex treten erst bei stärkerer Dosierung auf. Die Wirkungen sind im einzelnen: Verlangsamung der Hippocampusaktivität, Verminderung von Furcht und feindseliger Haltung bei Bewahrung der allgemeinen Affektivität, bei stärkerer Dosierung Relaxierung der Muskeln, geringfügige Vasodepression und Stimulierung der Nebenniere mit Blutzuckeranstieg. Eine eventuell vorhandene analgetische Komponente läßt sich wegen der im Vordergrund stehenden sedierenden Wirkung nicht klar abgrenzen.

In unserer Versuchsreihe wurde eine Dosierung von 10 mg gewählt; das Medikament wurde eine Stunde vor Beginn der Potentialableitung oral verabreicht.

2. Versuchspersonen

Die Anzahl der Versuchspersonen konnte im Rahmen dieser Arbeit einen gewissen Umfang nicht überschreiten. Deshalb versuchten wir, das Kollektiv der Probanden homogen zu gestalten, um möglichst klare Aussagen zu erhalten. Wir wählten daher aus einer Reihe 20 - 25-jähriger Studenten 6 Personen aus, die zwei Anforderungen genügten: Ihr durch ein Atlas-Audiometer gewonnenes Audiogramm mußte im später zu untersuchenden Bereich von 1000 Hz mit einer Abweichung von höchstens 10 dB dem Normwert entsprechen. Ihr EEG-Typus mußte einen stabilen Alpharhythmus aufweisen, um die Vigilanzschwankungen während der Potentialableitung möglichst gering zu halten (3). Allerdings erwies sich der durchschlagstarke Alpharhythmus später bei der Auswertung der Reaktionspotentiale im schwellennahen Bereich als problematisch.

3. Versuchsablauf

Zur Untersuchung der Wirkung von Valium^R auf das akustische Reak-

tionspotential gewannen wir von jeder Versuchsperson zwei Reihen von kortikalen Antworten, die eine unter Placebo, die andere unter der Wirkung von Valium^R. Jede Reihe bestand aus sieben Mittelungen von jeweils 100 Aktionspotentialen mit den Reizstärken von 40, 30, 20, 10, 5, 0, -5 dB. Obwohl im schwellennahen Bereich von etwa 10 dB an abwärts die Beurteilung der gemittelten kortikalen Reizantworten wesentlich problematischer ist, als im überschwelligen, wurde bewußt in diesem Bereich getestet, um eventuelle Verschiebungen der "objektiven Hörschwelle" zu erkennen. Aus diesem Grunde sind auch die Reizintensitäten von 0 und -5 dB sinnvoll und angezeigt, da nach persönlicher Mitteilung von M. SPRENG ein sicheres Ausbleiben der kortikalen Reizantwort erst ab etwa -10 dB angenommen werden kann. Dies zeigte sich z.B. bei Vp 4 in unseren Versuchen. Die Tatsache, daß auch in der akustisch abgeschirmten Kammer immer noch ein Geräuschpegel um 10 dB herrscht, stört die Reizung mit schwächeren Intensitäten um 1000 Hz nicht, da die Störgeräusche erwiesenermaßen dem tiefen Frequenzspektrum angehörten und deshalb nicht zu einer Reizung der 1000 Hz-Neurone beitragen. Der zeitliche Abstand der beiden Meßreihen betrug eine Woche. Die Eliminierung von Valium^R zeigt zwei Halbwertszeiten: $t_1 = 7 - 10$ h, $t_2 = 3$ dies. t_1 gilt für die Substanz selbst, t_2 für Metabolite. Somit dürfte nach einer Woche keine spürbare Beeinflussung der dann abgenommenen Potentiale erfolgt sein. Die Reihenfolge der Versuchsserien war randomisiert, es stand Placebo vom gleichen Aussehen wie das Medikament zur Verfügung, so daß der einfache Blindversuch gewährleistet war.

4. Versuchsanordnung

a) Reizung

Die Reizung erfolgte mit terzgefilterten Sinustönen von 1000 Hz. Die Frequenz von 1000 Hz wurde gewählt, weil im zentralen Sprachbereich die Reiz-Erregungsabbildung aufwendiger durch mehr Neurone erfolgt als bei höheren oder tieferen Frequenzen, und sich deshalb hier bei Reizung auch stärkere Potentiale als in anderen Teilen des Hörspektrums ergeben. Sinustöne zeigen in den Potentialen die beste Reizintensitätsabhängigkeit (45). Des weiteren werden bei Reizung mit Sinustönen die schnellen unspezifischen Anfangskomponenten weit-

gehend unterdrückt (30), im Gegensatz zur Reizung mit Clicks. Die zusätzliche Terzfilterung wurde eingebaut, um Knackgeräusche beim Ein- und Abschalten des Reizes, die den reinen Sinuscharakter des Tones verfälscht hätten, zu verhindern. Die Reizdauer betrug 500 msec, die Reizfolgefrequenz $1/3,2$ sec. Diese Werte werden u.a. von J. THEISSING (65) empfohlen. Kürzere und schnellere Reizung führt zu einer Einschränkung an Potentialgröße und zu Überlagerungen mit dem off-Effekt. Andererseits soll sich die gesamte Untersuchung in einem möglichst kurzen Zeitraum abspielen, um Ermüdungserscheinungen zu unterbinden. Obige Werte stellen einen Kompromiß dar. Die Untersuchungen galten dem schwelennahen Bereich. Deshalb liegt die lauteste Intensität relativ niedrig bei 40 dB. Absteigend um 10 dB, in unmittelbarer Schwellennähe um 5 dB, tasteten wir uns dann gegen die Schwelle vor.

b) Ableitung

Die Ableitung der Potentiale erfolgte kontralateral vom Vertex gegen das Mastoid als Bezugspunkt mit $0,5 \text{ cm}^2$ großen Grass-Klebeelektroden. Eine Erdung erwies sich wegen der geglückten elektrischen Abschirmung und eines Differenzverstärkers am Beginn der Verstärkerkette als nicht notwendig. Die kleine Fläche der Grass-Elektroden erfaßt ein kleines wohldefiniertes Hirnrindenareal und garantiert durch das Aufkleben in Verbindung mit Elektrodengelee weitgehend konstante Übergangswiderstände. Die Ableitung Vertex gegen Mastoid wurde gewählt, weil hier die maximalen reizkorrelierten Potentialschwankungen zu erwarten sind, und sich diese Elektrodenlage inzwischen als standardisiert eingebürgert hat (21).

Die Probanden saßen während der Registrierung in einem bequemen verstellbaren Stuhl mit Nackenstütze in einer elektrisch, akustisch und optisch abgeschirmten Kammer. Sie wurden angehalten, sich möglichst zu entspannen, die Augen zu schließen, jedoch nicht einzuschlafen. Der Augenschluß gewährleistet eine weitgehende Standardisierung der EEG-Ausgangslage (67). Es stellte sich als günstig heraus, in den Pausen zwischen den einzelnen Serien zu 100 Reizen während des Ausschreibens der Potentialkurven die optische und akustische Isolation des Probanden durch Öffnen der Kabinentüre zu unterbrechen und somit das Absinken in einen unkontrollierbaren Dämmerzustand mit schwankender Vigilanzlage zu verhindern. Bei dieser

Gelegenheit hatte die Versuchsperson auch die Möglichkeit, sich zu bewegen und sich für die nächste Reizserie bequem zurechtzusetzen, wodurch Unruhe und die Einstreuung von Muskelpotentialen in die folgende Ableitung vermieden werden konnte.

5. Apparativer Aufbau

a) Reizung

Der Sinuston von 1000 Hz wurde in einem Sinusgenerator erzeugt. Von hier gelangte der Reiz zu einem elektronischen Schalter, der, gesteuert von den weiter unten beschriebenen Schaltimpulsgeneratoren, in festen Intervallen das Ein- und Ausschalten des Tones besorgte. Da sich die zum verzerrungsfreien Schalten nötige Symmetrierung dieses Gerätes als ziemlich instabil erwies, die dadurch als Knackgeräusche auftretenden Artefakte aber wegen ihrer verfälschenden Auswirkung auf das Potential unerwünscht waren, fügten wir hinter den Schalter ein auf den Bereich um 1000 Hz abgestimmtes Terzfilter ein, welches diese Störungen unterdrückte. Allerdings war deswegen hinter dem Filter auch das 1000 Hz-Signal so abgeschwächt, daß eine Verstärkung nötig war, bevor der Reiz über den Kopfhörer dem Probanden in der Kabine zugeführt werden konnte.

b) Registrierung

Die durch die Grass-Elektroden abgenommenen Potentiale gelangten auf einen Vorverstärker mit Differenzeingang, der sich in der abgeschirmten Kammer selbst befand, so daß Störeinstreuungen in erfreulichem Maße unterdrückt und vermieden werden konnten. Außerhalb der Kabine befand sich als zweites Glied der Verstärkerkette ein Gerät gleicher Bauart. Beide Verstärker wurden mit stabilisierter Spannung betrieben. Der Frequenzgang der Kette wurde bewußt breit gehalten, die obere Grenze lag bei 1 kHz, die untere bei 0,8 Hz. Das verstärkte Signal gelangte auf den Eingang des Mittelwertbildners. Das in unserer Anordnung verwendete Modell besaß eine Anzahl von 400 Adressen, die sich gleichmäßig auf den zu registrierenden Zeitraum, in unserem Fall 500 msec, verteilten. Fortlaufend entspricht so jeder Adresse ein Intervall von 1,25 msec. Das eintreffende Potential wird nun zuerst digital codiert, d.h. die Spannungsschwankungen werden proportional in Impulsstöße umgesetzt. Je höher die

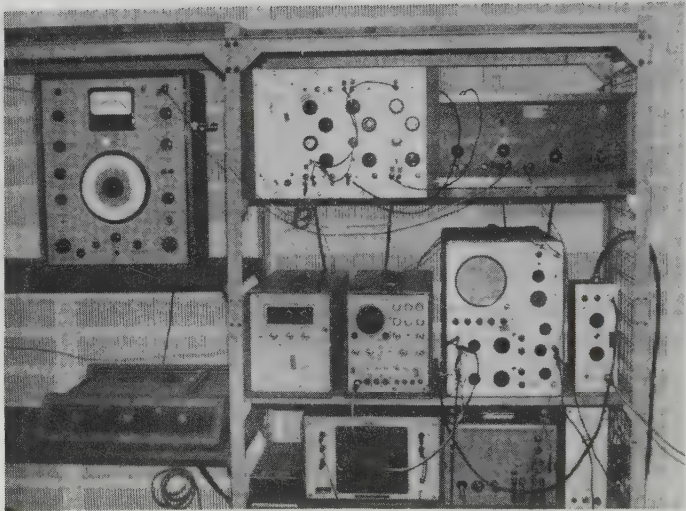


Abb. 6. Ansicht der Reiz- und Registrierapparatur; von links und oben: Sinusgenerator, Zeitsteuergerät mit den vier Einschüben Netzgerät, Waveform-Generator, Pulse-Generator, Pulse-Generator, daneben der elektronische Schalter; nächste Reihe: Zählwerk, Computer, Oscillograph, Differenzverstärker II; unterste Reihe: Schreiber, Nulldetector, Terzfilter, Leistungsverstärker, Netzgerät. Differenzverstärker I befindet sich zur Verhinderung von Störspannungseinstreuung direkt in der abgeschirmten Kammer.

Spannung, desto größer die Anzahl der Impulse. Ein Zählwerk mißt die Impulse in jedem der 400 Zeitintervalle und gibt den Wert an die entsprechende Adresse. So wird bei jeder der 100 durch einen Steuerimpuls ausgelösten Rechenoperationen der gerade ankommende Potentialabschnitt von 500 msec in Form von 400 Zahlenwerten zu den bereits in dem Speicher befindlichen Summen aus den früheren Durchläufen aufaddiert. Der Triggerimpuls für den Beginn eines Mittelungsschrittes stammt aus dem später behandelten Waveform-Generator, der auch die Reizsteuerung besorgt. So ist die Mittelung reiz-synchroner EEG-Abschnitte garantiert. Ein externes Zählwerk erleichtert das Mitzählen der Durchläufe und beendet automatisch nach vorzugebender Anzahl der Mittelungsoperationen, in unserem Fall 100, die Summation im Computer.

Die sich aus 400 Einzelpunkten zusammensetzende Kurve des gemittelten Potentials wurde anschließend unter Zwischenschaltung eines Nulldetektors über einen Plotter ausgeschrieben.

c) Zeitliche Steuerung

Die Steuerung des elektronischen Schalters für den Sinusreiz sowie die Triggerung des Mittelwertbildners und des Kontrolloszillographen erfolgte durch einen Waveform-Generator in Verbindung mit zwei Impulsgeneratoren. Der Waveform-Generator erzeugt in festen, vorwählbaren Abständen synchron sowohl einen Triggerimpuls als auch eine senkrecht ansteigende und anschließend exponentiell abfallende Gleichspannungszacke. Der zeitliche Abstand dieser Impulse bestimmt die Reizfolgefrequenz, wir wählten wie schon begründet 3,2 sec. Der Triggerimpuls startete alle 3,2 sec den Computer und den Oszillographen, die Sägezahnspannung wurde auf den Eingang der beiden Impulsgeneratoren gegeben. Diese Generatoren erzeugen ihrerseits wieder bei frei wählbaren, ganz bestimmten Spannungswerten einer jeden der vom Waveform-Generator ankommenden kontinuierlich abfallenden Spannungszacke einen Triggerimpuls. Dadurch erhält man in beliebigem festen Abstand zum Trigger des Waveform-Generators zwei weitere Steuerimpulse. Sie gelangen zum elektronischen Tonschalter. Der frühere von beiden löst dort das Ein-, der spätere das Ausschalten des Reizes aus. Mit dieser Anordnung läßt sich innerhalb des Intervalls von 3,2 sec der zeitliche Einsatz und das Verschwinden des Reizes durch einfaches Verändern der Ansprechspannung der Impulsgeneratoren festlegen. Wir setzten den Einschaltzeitpunkt auf 50 msec, den Ausschaltzeitpunkt auf 500 msec und erreichten so, daß mit Beginn jedes Intervalles der Waveform-Generator den Mittelwertbildner triggert, einen 50 msec dauernden reizfreien Vorlauf im abgeleiteten EEG und eine Reizdauer von 500 msec. Der reizfreie Vorlauf sollte zur Festlegung der Null- oder Bezugslinie für die Auswertung der Potentiale herangezogen werden.

d) Kontrolle

Sowohl Tonreiz als auch abgeleitetes EEG wurden auf einem Zweistrahloszillographen ständig überwacht. Mit dem Oszillographen erfolgte auch die zeitliche Einstellung des EEG-Vorlaufs bzw. der Reizverspätung von 50 msec und die der Reizdauer von 500 msec. Bei

gegebener Oszillographenablenkzeit mußten die Reizschaltvorgänge nur auf die entsprechenden Abszissenwerte gelegt werden.

Der Schallpegel am Kopfhörer wurde mit einem Standard-Schallpegelmesser von Rohde und Schwarz (EZGN BN4503), Mikrophon direkt an der Muschel des Kopfhörers, bestimmt und kontrolliert. Die Eichung erfolgte bei überschwelligen Intensitäten, wo der unvermeidliche Geräuschpegel keine Rolle spielte. Durch den geeichten Abschwächer am Sinusgenerator ließen sich dann auch die schwelennahen Reizintensitäten genau einstellen. Die Eichung schien hinreichend genau, da die durch sie bei den Probanden bestimmte subjektive Hörschwelle sich ungefähr mit der Wochen vorher an einem Atlas-Audiometer gefundenen Schwelle deckte.

6. Auswertung der Rindenpotentiale

Die mit geschilderter Anordnung erhaltenen graphischen Abbilder gemittelter akustisch evozierter Rindenpotentiale stimmten mit den bisher beschriebenen weitgehend überein. Im Mittelpunkt unserer Untersuchungen standen die reizspezifischen Komponenten mit einer Latenz von 120 msec an aufwärts. Hierauf war auch die Versuchsanordnung mit terzgefilterten Tönen und möglichst entspannter Lage der Probanden abgestimmt, so daß die schnellen Anfangsschwankungen in den meisten Fällen nur schwach registriert wurden. Im Gegensatz dazu waren die gewünschten mittleren Komponentensehr deutlich ausgeprägt. Nach allgemeiner Übereinkunft entspricht Vertexnegativität in der Abbildung einem Ausschlag nach oben. Seien negative Extrema mit N, positive mit P benannt und erfolge die Numerierung in zeitlicher Folge, so waren die Komponenten, welche am deutlichsten auftraten und denen unser Hauptaugenmerk galt, N_1 und P_2 , nach ihren mittleren Latenzen öfters auch N_{100} und P_{200} genannt. Die Latenz der einzelnen Potentialkomponenten ließ sich zwanglos durch den zeitlichen Abstand des meist klar zu erkennenden Amplitudenscheitels von Reizbeginn festlegen. Schwieriger war es, einen Bezugspunkt zum Ausmessen der Spannungsamplitude der verschiedenen Komponenten zu finden. Die Erwartung, in dem 50 msec langen, nicht vom Reiz beeinflussten EEG-Vorlauf eine potentialfreie annähernd horizontal verlaufende EEG-Nulllinie als Bezugsgröße zu erhalten, erwies sich als trügerisch. Sowohl im Vorlauf als auch im späten

Bereich der Potentialaufzeichnung traten Schwankungen auf, die keine Reizabhängigkeit erkennen ließen, die Festlegung einer Nullbezugslinie aber vereitelten. Zum Teil mag es sich um getriggerte, und deshalb auch im Summenpotential erscheinende Alphawellen handeln, teilweise waren es wohl auch sehr langsame Potentialschwankungen uneinheitlicher Polarität. Die unerwünschte Alphaaktivität mag auch durch die spezifische Auswahl der Probanden bedingt gewesen sein. Stabiler Alphasrhythmus war ja als Kriterium für eine ausgeglichene Vigilanzlage eine Bedingung bei der Zusammenstellung der Versuchspersonen. Die zum überwiegenden Teil auch noch bei sehr geringen Schallintensitäten erhaltenen klaren Reizantworten scheinen jedoch ein Beweis für die Wichtigkeit einer gefestigten Vigilanzlage zu sein und lassen die störende Aktivität in Kauf nehmen, zumal diese zur Zeit von N_1 und P_2 in den meisten Fällen ohnedies unterdrückt wird.

Der Versuch, den Potentialwert zu einer gewissen Zeit nach Reizbeginn als Bezugspunkt zur Ausmessung der Extrema zu verwenden, schlug auch fehl. Gerade in Schwellennähe, wo unsere Messungen stattfanden, ändert sich die Latenz der Potentiale mit wechselnder Intensität ziemlich stark, so daß ein zeitfixierter Bezugspunkt mit wechselnder Reizintensität in sehr unterschiedliche Potentialphasen fällt, und somit auf diesem Wege auch keine Ausmessung der Amplitude möglich ist.

Das Vorhaben, als Bezugspunkt einen Wert mit fester Zeitverspätung nach Auftreten des Scheitelwertes der zu untersuchenden Komponente zu nehmen, vermeidet diesen Fehler weitgehend. Für N_1 zum Beispiel liegt dieser Bezugspunkt üblicherweise 80 msec nach Scheitelauftritt. Die so definierte Bezugsbasis ist aber in den meisten Fällen identisch mit P_2 , liegt manchmal aber auch in einer steil abfallenden Potentialflanke, wodurch geringe Ungenauigkeiten bei der Festlegung des Zeitpunktes von N_1 beträchtliche Amplitudenableseschwankungen verursachen.

Obwohl N_1 und P_2 nach der heute vertretenen Meinung Abbilder zweier verschiedener voneinander unabhängiger zerebraler Prozesse sind, erschien es uns immer noch als der beste Weg, die Größe der evozierten Antwort durch den Abstand der Scheitelpunkte von N_1 und P_2 zu definieren. Bisweilen war es auf den ersten Blick nicht ganz

einfach, aus mehreren in Frage kommenden Potentialspitzen der aus-
geschriebenen Antwort die richtige festzulegen. Hier zeigte es sich
durch Vergleiche, daß die Latenz ein wichtiges Hilfsmittel ist, die
gesuchte Komponente herauszufinden. Die Latenz schwankt, wie wir
fanden, von Individuum zu Individuum zwar erheblich, verändert sich
jedoch bei der Einzelperson nur mäßig und dies nach ziemlich fester
Regel. Wir beobachteten mit fallendem Logarithmus der Reizstärke
eine nahezu lineare Zunahme der Latenzen im überschwelligen Be-
reich, in Schwellennähe vergrößerte sich der Latenzzuwachs (Abb. 7,
8, 9).

7. Untersuchung der subjektiven Hörschwelle

Zum einen, um eine genauere Beziehung zwischen subjektiver und der
durch die evozierten Rindenpotentiale erhaltenen objektiven Hör-
schwelle aufstellen zu können, als dies durch das Tage vorher an-
gefertigte Atlas-Audiogramm möglich war, zum anderen, weil auch die
Untersuchung des Einflusses von Valium^R auf die subjektive Schwel-
le von Interesse war, prüften wir an beiden Untersuchungstagen un-
mittelbar vor und nach Potentialableitung auch die subjektive Hör-
schwelle. Die 1000 Hz-Frequenz wurde hierbei als Sinusdauerton ge-
geben und vom unterschwelligen Bereich bis zum Auftreten einer
Empfindung gesteigert. Dieser Zeitpunkt wurde wie üblich vom Pro-
banden durch Signalisieren festgelegt. Der Vorgang wurde fünfmal
wiederholt um verwertbare Aussagen zu erhalten.

8. Fehlerrechnung

Wir prüften unsere Ergebnisse sowohl mit dem Wilcoxon-Test als
auch mit dem Student-Test (t-Test) auf Signifikanz (19). Der Wil-
coxon-Test stellt die geringsten Forderungen an die Gestalt der
Grundgesamtheit, welcher die Stichproben entstammen. Er ist auch
bei unsymmetrischen Verteilungen noch anwendbar, erwies sich je-
doch in den meisten Fällen als nicht so mächtig wie der t-Test,
d.h. es konnte mit dem t-Test noch ein signifikanter Unterschied
zwischen den entsprechenden untersuchten Stichproben nachgewiesen
werden, mit dem Wilcoxon-Test dagegen nicht mehr. Da aber die
Stichproben die Prüfung auf Symmetrie in allen Fällen bestanden,
dürfte die Anwendung des t-Testes zulässig gewesen sein.

Die Werte, die wir von den verschiedenen Versuchspersonen unter gleichen Bedingungen erhielten, streuten sehr stark. Diese große interindividuelle Variationsbreite wirkt sich bei der Suche nach signifikanten Unterschieden zwischen zwei Stichproben sehr nachteilig aus. Eliminieren läßt sie sich, wenn man nicht die Mittelwerte beider Stichproben auf signifikanten Unterschied hin untersucht, sondern von jedem Individuum die Differenz zwischen dem Wert aus der einen und dem Wert aus der anderen Probe bildet und den Mittelwert dieser Paardifferenzen auf einen Unterschied von Null hin untersucht. Aus diesem Grund wandten wir sowohl den Wilcoxon- als auch den t-Test in der Modifikation für Paardifferenzen an.

Für signifikant hielten wir zwei Verteilungen, wenn ihre Mittelwerte mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 0,025 der jeweils konträren Verteilung angehörten. Diese Grenze von 2,5% ist im medizinisch-biologischen Bereich für ausreichend erachtet.

V. E R G E B N I S S E

1. Latenzveränderungen des gemittelten Rindenpotentials

Wie von anderen Autoren schon früher beschrieben, fanden auch wir eine deutliche kontinuierliche Latenzzunahme sowohl von N_1 als auch von P_2 mit sinkender Reizstärke. Wir fanden im überschwelligen Bereich von 10 dB an aufwärts eine annähernd lineare Zunahme der Latenz bei Abnahme des Reizstärkelogarithmus. In unmittelbarer Schwellennähe ist die Latenzzunahme stärker als linear. Dabei verläuft die Zunahme unter Placebo kontinuierlicher als unter Valium^R, wie aus den Abbildungen zu entnehmen ist. Bemerkenswert ist der Knick der Latenzverlängerung unter Valium^R bei P_2 , angedeutet auch bei N_1 im Bereich von 10 dB (s. Abb. 9). Er könnte ein Anzeichen sein, daß die Latenz in diesem Reizstärkegebiet anders als unter Placebo mit fallender Intensität verkürzt wird. Insgesamt scheinen die Latenzzeiten von N_1 und P_2 für Valium^R bei mäßiger Reizung also über, bei schwellennaher Reizung unter denjenigen für Placebo zu liegen. Eine statistische Sicherung der Unterschiede konnte jedoch weder mit dem t-Test, noch mit dem Wilcoxon-Test erfolgen.

2. Amplitudenveränderungen des Rindenpotentials

a) reizbedingte

Es war ja mit ein Beweis für die Reizspezifität der mittleren Komponenten im evozierten Potential, daß sich die Amplitude derselben proportional zum Reiz verändert. So fanden auch wir sehr eindrucksvoll bei größten Lautstärken die am besten ausgeprägte Spannungsdifferenz zwischen N_1 und P_2 . Die doppelt logarithmische Beziehung zwischen Reiz und Potentialgröße entsprechend der Stevens'schen Potenzfunktion, wie sie KEIDEL und SPRENG erstmals beschrieben, konnten wir in unseren Versuchen nicht finden. Wir beobachteten eher eine einfach logarithmische, die als Gerade erscheint, wenn der Schalldruck im logarithmischen dB-Maß aufgetragen wird.

Wir konnten die spezifischen Schwankungen bis zu einer Reizstärke von 5, einige Male sogar bis 0 dB erhalten. Bei schwächerer Reizung waren keine sicher spezifischen Potentiale mehr im gemittelten EEG zu finden. Das Verschwinden der Potentiale in der allgemeinen ge-

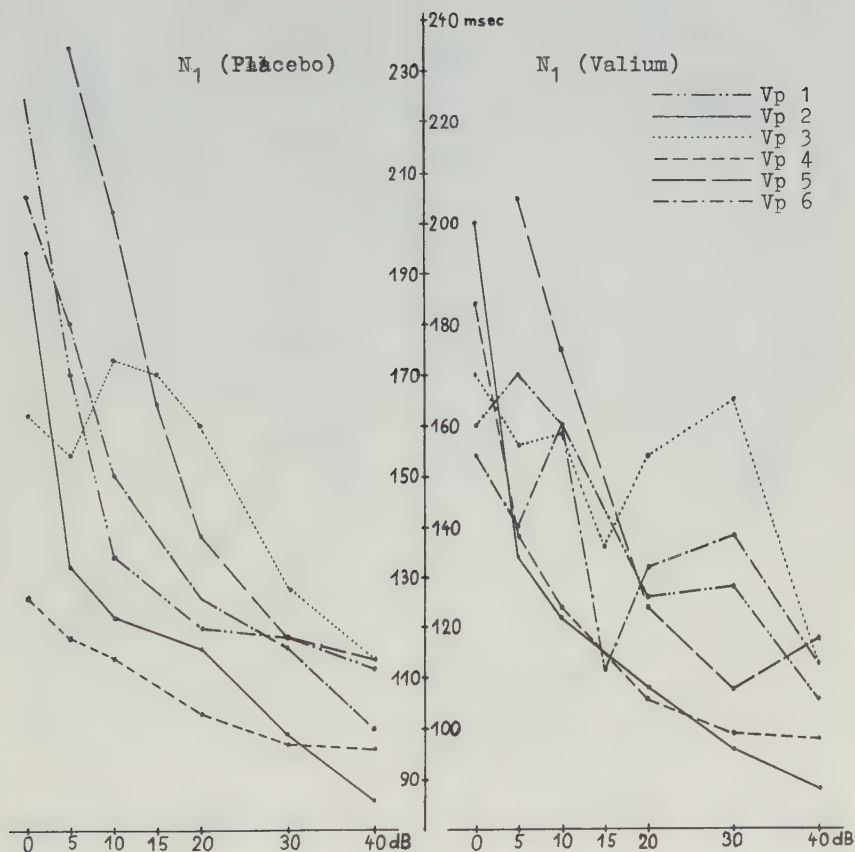


Abb. 7: Latenzzeiten für N_1 unter Placebo- und Valiumeinfluß. Abszisse = Reizintensität, Ordinate = Latenz, linke Abbildungshälfte Werte für Placebo, rechte Hälfte für Valium. Man beachte die stärkere Streuung unter Valiumeinfluß.

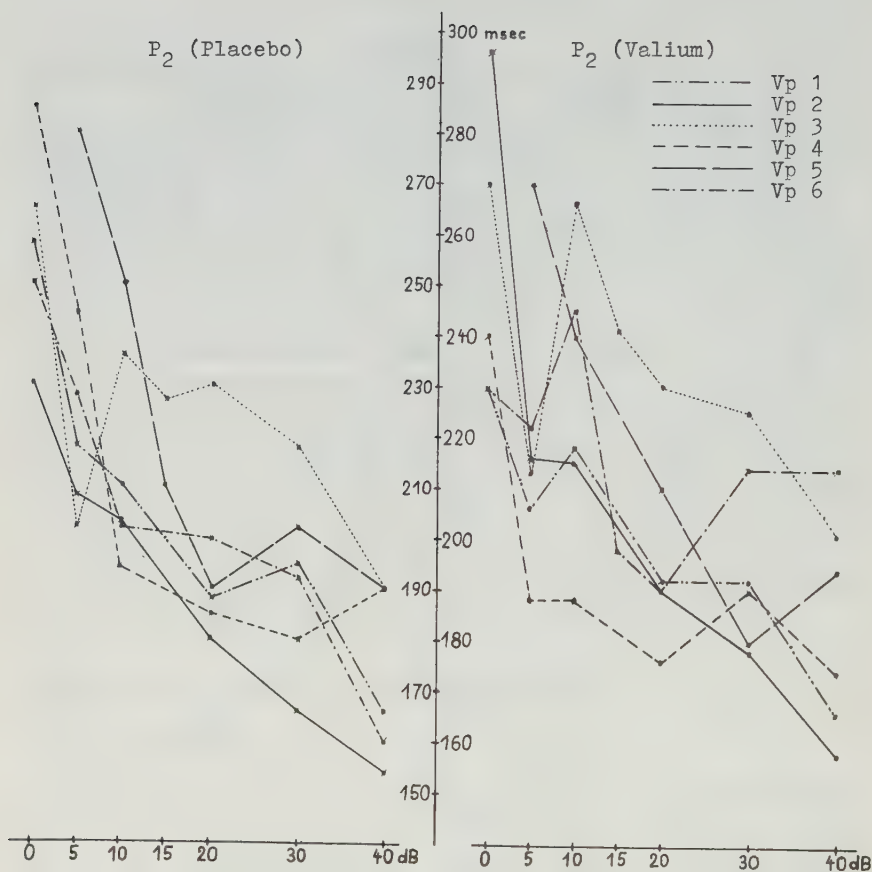


Abb. 8: Latenzzeiten für P₂ unter Placebo- und Valiumeinfluß.
 Abszisse = Reizintensität, Ordinate = Latenz, linke
 Abbildungshälfte Placebowerte, rechte Hälfte Werte
 für Valium.

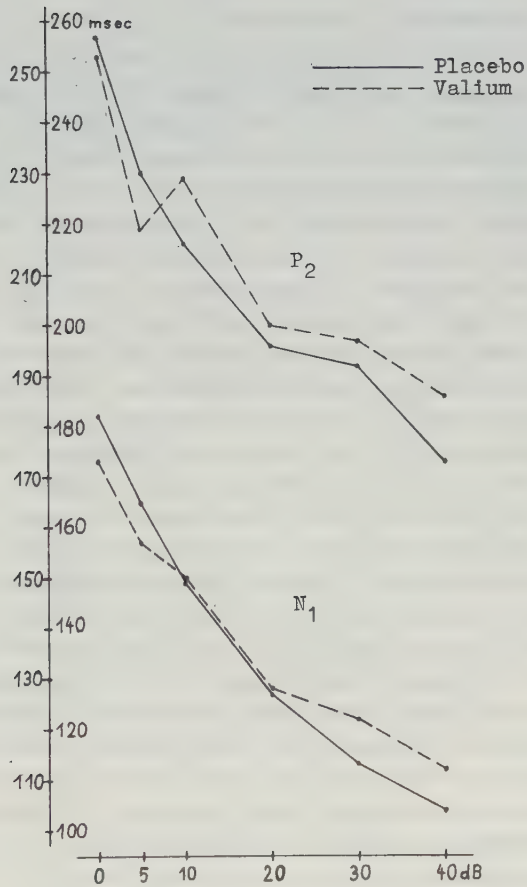


Abb. 9 : Mittlere Latenzzeiten von 6 Versuchspersonen für N_1 und P_2 unter Placebo und Valiumeinfluß. Oberes Kurvenpaar = P_2 , unteres Kurvenpaar = N_1 .

mittelten EEG-Aktivität scheint so in guter Korrelation mit der subjektiven Hörschwelle zu stehen.

b) medikamentös verursachte

Vergleicht man die Potentialdifferenzen $N_1 - P_2$ in den unbeeinflussten Potentialen mit denen, die unter Valium^R abgeleitet wurden, so zeigt sich eine deutliche Verkleinerung der Amplitude unter Valium^R. Der Mittelwert der kortikalen Antwort unter Valiumeinfluß beträgt bei allen untersuchten Intensitäten im Durchschnitt 74 % des entsprechenden Placebowertes. Die Signifikanz der Unterschiede wurde größtenteils bereits im Wilcoxon-Test manifest, ließ sich im t-Test jedoch für sämtliche Intensitäten mit hoher Wahrscheinlichkeit sichern. Da die Potentialminderung nicht bei allen Intensitäten zu einem festen Betrag, sondern relativ zur Potential-Höhe, bei kräftigen Potentialen um einen größeren, bei schwächeren um einen kleineren Wert, eben um 26% erfolgt, erklärt es sich, daß trotz Potentialverminderung die Auffindung der objektiven Hörschwelle zwar erschwert, jedoch keine Schwellenverschiebung festzustellen war. Die objektive Hörschwelle korrelierten wir ganz grob mit der Intensität, bei der keine spezifischen Potentiale mehr auftauchten. Im ganzen erschien uns abgesehen von der deutlichen Amplitudenverminderung der Bereich $P_1 - N_1 - P_2$ unter Valium^R nicht evident verändert. Wohl aber war das Auffinden und die Bestimmung der spezifischen Teile in der gemittelten Antwort bei mehreren Probanden vor allem bei geringen Reizintensitäten unter Valium^R spürbar problematischer. Unter Valium^R war bisweilen das Auftreten störender, anscheinend unspezifischer Schwankungen zu beobachten, die eine Verzerrung des gemittelten Potentialverlaufs bewirkten. So erscheint es ratsam, eine Sedierung während der Ableitung evozierter Potentiale nur im unbedingt notwendigen Umfange durchzuführen.

3. Veränderungen der subjektiven Hörschwelle

Die früher beschriebene, eigentlich mehr routinemäßig durchgeführte Messung der subjektiven Schwelle vor und nach jeder EEG-Ableitungsserie brachte folgende Ergebnisse: Die Schwelle für den 1000 Hz-Sinuston lag nach der Ableitung in der abgeschirmten Kammer bei Placebo um durchschnittlich 3,2 dB, bei Valium^R um 1,6 dB niedriger als vor den Ableitungen. Auffallenderweise bewirkte Valium^R

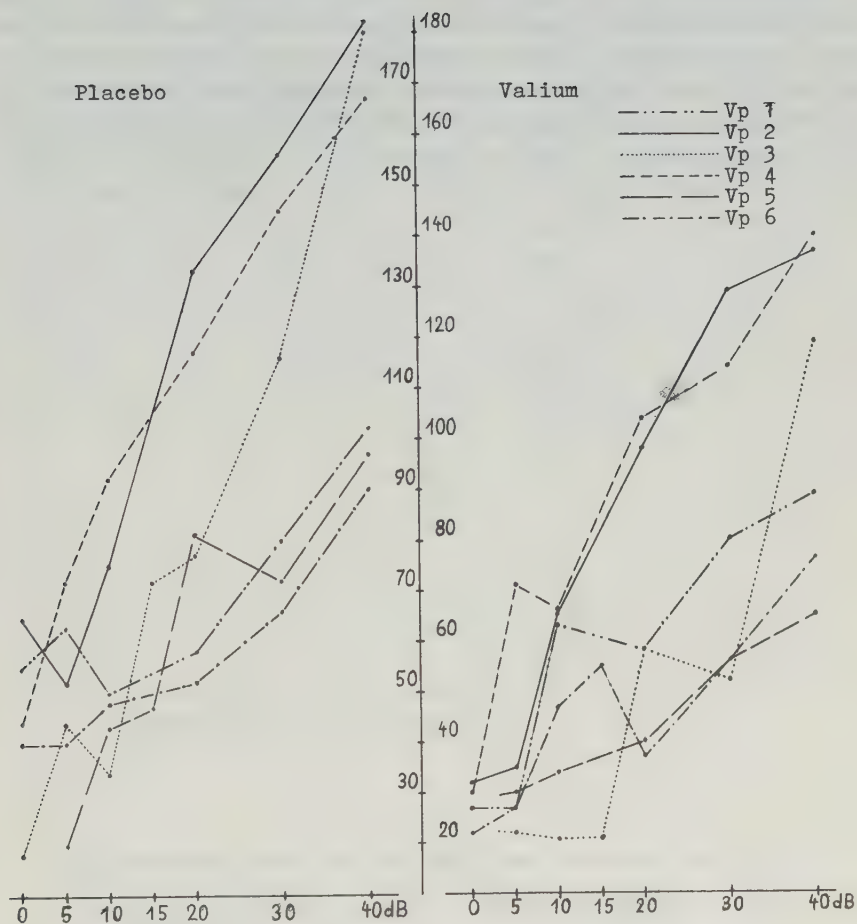


Abb. 10: Amplitude von N_1 (Spannungswert zwischen Scheitel von N_1 und Scheitel von P_2). Abszisse = Reizintensität, Ordinate = Spannungsgröße, linke Abbildungshälfte Werte für Placebo, rechte Hälfte für Valium.

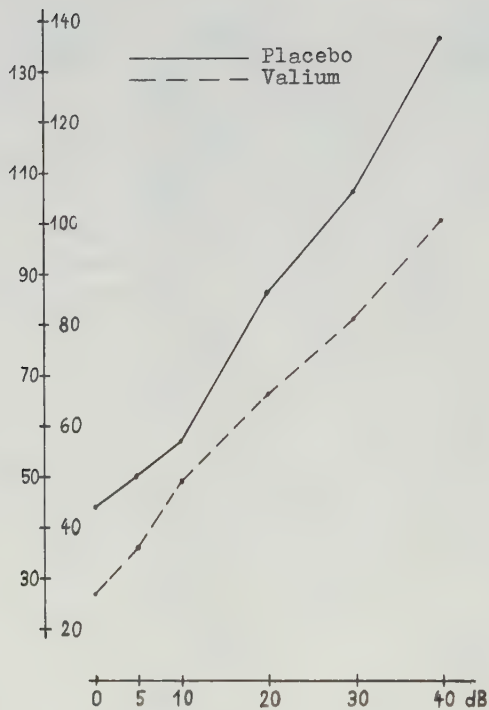


Abb. 11: Mittlere Amplitude der Potentialkomponente N_1 (Mittelwerte aus Abb. 10), Werte für Placebo ausgezogen, für Valium unterbrochen gezeichnet.

den gleichen Effekt. Die mittleren Schwellenwerte unterschieden sich von den entsprechenden Placebowerten zu Beginn des Kammeraufenthaltes im Mittel um 3 dB, am Ende desselben um 1,4 dB. Die größte Änderung der subjektiv bestimmten Schwelle war bei Versuchsperson 2 mit 7,6 dB zwischen dem Placebowert zu Beginn und dem Valiumwert am Ende der Messung recht beachtlich. Die aufgezeigten Schwellendifferenzen konnten in beiden Signifikanztesten mit sehr großer Wahrscheinlichkeit erhärtet werden.

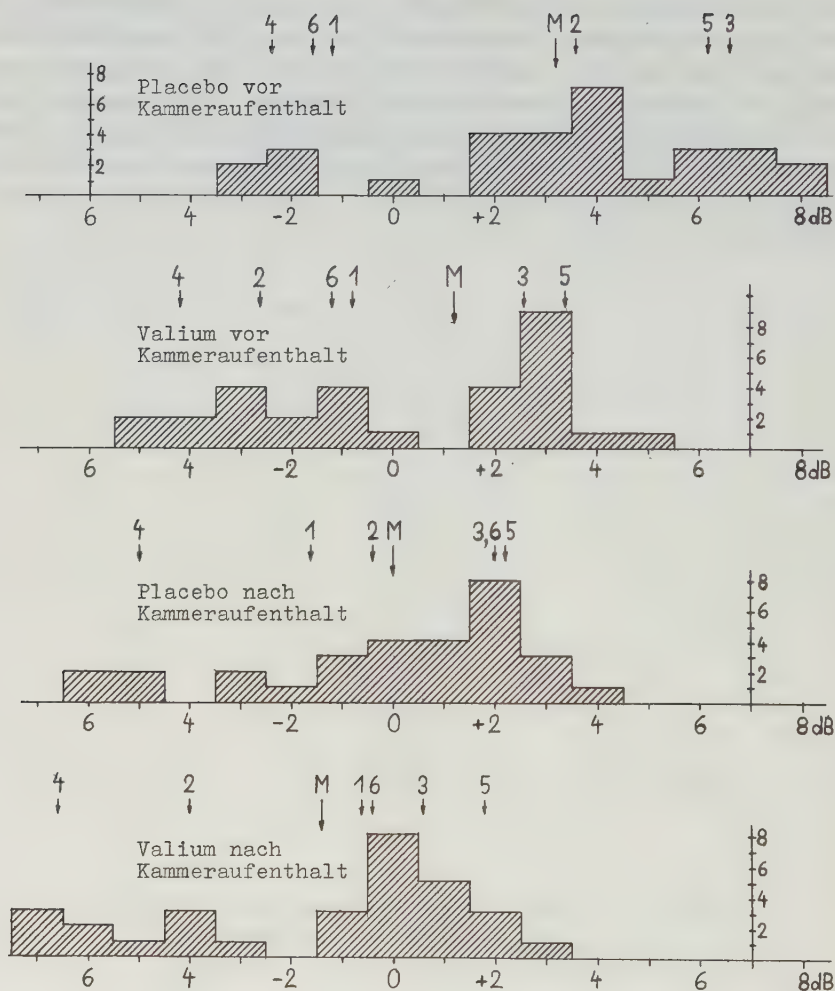


Abb. 12 : Häufigkeitsverteilungen der subjektiv gemessenen Hörschwellenwerte aller Versuchspersonen unter verschiedenen, in den einzelnen Abbildungsteilen angegebenen Bedingungen. Hörschwellenmittelwerte der einzelnen Versuchspersonen und Gesamtmittelwert durch Pfeile markiert.

VI. DISKUSSION

Das Absinken der Potentialdifferenz zwischen N_1 und P_2 in der gemittelten kortikalen Antwort unter Valium^R läßt nicht ohne weiteres auf eine Amplitudenminderung des Einzelpotentials schließen. Ebensogut könnte die Latenz des Einzelpotentials unter dem Medikamenteneinfluß stärker als im Normalzustand schwanken. Die Spitzenwerte der Potentiale fielen hierdurch bei der Mittelung nicht mehr synchron übereinander, was eine Minderung des Summenpotentials ergäbe. Diese Frage läßt sich jedoch nur durch subtilere Untersuchung des Einzelpotentials, nicht durch die uns als alleinige zur Verfügung stehende Methode der Betrachtung des Summenpotentials entscheiden. Die schwer zu beschreibenden, bei der Auswertung jedoch spürbaren Veränderungen des gesamten Summenpotentials unter Valium^R - auch sie könnten in einer stärkeren Streuung des Einzelpotentials begründet sein - lassen es ratsam erscheinen, mit einer Sedierung bei der Ableitung sehr zurückhaltend zu sein, um übersichtliche Verhältnisse zu erhalten. Selbst wenn sich die objektiv zu bestimmende Hörschwelle nicht verschiebt, so ist das in seiner Amplitude verminderte Summenpotential doch schwerer aufzufinden, zumal auch die gemittelte Latenz, die hierbei eine Hilfe geben könnte, sich nicht so gesetzmäßig wie im Placeboversuch zu verhalten scheint.

Für das Absinken der subjektiven Schwelle am Ende des Ableitevorganges können wir schwer eine Erklärung geben. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich um eine Langzeitadaptation infolge der immerhin über 30 Minuten dauernden Abschirmung von Umweltreizen handelt. Die Reizarmut in der Ableitekammer dürfte eine Entdrosselung der Sinneskanäle bewirken, die die erhöhte Empfindlichkeit erklärt. Ebensowenig können wir die entsprechende Erscheinung unter Valiummedikation begründen. Auch hier könnte Bahnung eine Rolle spielen, Valium^R besitzt ja vornehmlich eine abschirmende Wirkung. Zu klären wäre weiter, ob es nicht vielleicht bei den von uns verwendeten Dosen zu einer gewissen Muskelrelaxierung kommt, die über eine Erschlaffung des m. tensor tympani zu einer Entdämpfung und Wirkungsgradverbesserung des Schallantransportapparates und damit zu einer Anhebung der Hörempfindlichkeit führt.

VII. KRITIK DER EIGENEN METHODE

1. Versuchsanordnung

Es zeigte sich bei der Auswertung als etwas problematisch, von jeder Person lediglich eine Versuchsserie unter Placebo und eine unter Valium^R anzufertigen. Die starke interindividuelle Streuung erlaubt statistisch sinnvolle Aussagen nur über die Paardifferenzen. Bei entsprechenden Untersuchungen sollte man lieber die Zahl der Probanden einschränken, dafür jedoch am selben Individuum mehr Messungen durchführen. Vielleicht sind auf diesem Wege gesichertere Aussagen über die Beeinflussung der Latenzzeiten von N_1 und P_2 durch Valium^R zu treffen. Auch eine Vermehrung der Meßwerte im Ganzen ist anzustreben; allerdings stiege der Arbeitsaufwand beträchtlich. Die Dosierung des Medikaments sollte besser auf das Körpergewicht der Versuchspersonen abgestimmt werden, bei der verwendeten Tablettenform läßt sich jedoch keine individuelle Dosierung durchführen.

2. Apparativer Aufbau

Mit unserer Anordnung war es leider unmöglich zu verhindern, daß auch EEG-Züge vom Mittelwertbildner erfaßt wurden, die durch Muskelpotentiale und andere Artefakte weitgehend verfälscht waren. Extreme Spannungsschwankungen im Einzelpotential lassen sich auch durch hohe Mittelungszahlen schlecht eliminieren. Eine Anordnung, die die Aufnahme von EEG-Abschnitten, die eine bestimmte Maximalamplitude überschreiten, in den Computer unterbindet, ist sehr wünschenswert und bei neueren Anordnungen bereits mitenthalten.

All unsere Potentialwerte repräsentieren lediglich die Größe der Amplitudenabbildung in mm, nicht den tatsächlichen Wert des Summenpotentials in μV . Der tatsächliche Spannungswert ist im Rahmen dieser Arbeit von sekundärem Interesse, zumal er vom Eingangswiderstand des Verstärkers, der Beschaffenheit von Kopfhaut und Kalotte der Versuchsperson und weiteren Faktoren abhängt. Wir begnügten uns deshalb mit der Längenausmessung der ausgeschriebenen Kurvenzüge und verzichteten auf eine pseudoexakte Angabe des Potentialwertes in Volt, welche eine zusätzliche Eichung der Verstärkerkette erfordert hätte. Die wesentlichen, relativen Spannungsänderungen sind auch so klar zu erkennen.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit untersucht die Auswirkung einer Sedierung mit dem Tranquillizer Diazepam (Valium^R) auf akustisch evozierte Hirnrindenpotentiale am Menschen.

1. Es wird in groben Zügen unter Berücksichtigung der entsprechenden Literatur auf das Wesen der evozierten Potentiale eingegangen. Im methodischen Teil beschreiben wir ausführlich die Anordnung, mit deren Hilfe die evozierten Potentiale erhalten wurden.
 2. Zwischen Potentialamplitude und Schalldruck fand sich eine annähernd einfach logarithmische Beziehung.
 3. Die Abhängigkeit der Latenzzeit von der Reizintensität wurde sowohl für N_1 als auch P_2 nachgewiesen. Die Beziehung war dem Logarithmus der Reizstärke weitgehend umgekehrt proportional.
 4. Valium^R scheint bei Intensitäten über 10 dB die Latenzzeit von N_1 und P_2 zu verlängern, bei darunterliegenden Werten zu verkürzen. Die Signifikanz der Unterschiede ließ sich nicht sichern.
 5. Valium^R bewirkt eine Minderung des Potentialabstandes von N_1 zu P_2 um etwa ein Viertel. Die Unterschiede waren im gesamten untersuchten Bereich signifikant.
 6. Die subjektiv bestimmte Hörschwelle liegt nach etwa halbstündigem Aufenthalt in einer akustisch und optisch abgeschirmten Kammer signifikant ungefähr 2 dB unter der vorher bestimmten.
 7. Valium^R bewirkt ein signifikantes Absinken der subjektiv bestimmten Hörschwelle um etwa 2 dB gegenüber entsprechenden unbeeinflussten Werten.
- Sämtliche Ergebnisse werden im tabellarischen Anhang dokumentiert.

TABELLARISCHER ANHANG

Tab. 1a: Latenzzeiten in msec für N₁ von 6 Versuchspersonen;
jeweils für Placebo- und Valium-beeinflußtes Potential;
Werte für Valium in Klammern.

	40dB	30dB	20dB	15dB	10dB	5 dB	0 dB
Vp 1	112 (106)	118 (128)	120 (126)	- -	134 (160)	170 (140)	224 (154)
Vp 2	86 (88)	99 (96)	116 (108)	- -	122 (122)	132 (134)	194 (200)
Vp 3	114 (113)	128 (165)	160 (154)	170 (136)	173 (158)	154 (156)	162 (170)
Vp 4	96 (98)	97 (99)	103 (106)	- -	114 (124)	118 (138)	126 (184)
Vp 5	114 (118)	118 (108)	138 (140)	164 (-)	202 (175)	234 (205)	- -
Vp 6	100 (115)	116 (138)	126 (132)	- (112)	150 (160)	180 (170)	205 (160)

Tab. 1b: Mittlere Latenzzeiten für N₁ in msec:

1. Zeile: Werte für Placebo

2. Zeile: Werte für Valium^R

3. Zeile: 2 α -Werte des t-Tests für die Paardifferenzen aus den entsprechenden Placebo- und Valium^R-Werten, Angabe in %.

	40dB	30dB	20dB	15dB	10dB	5 dB	0 dB
Plac.	140	113	127	-	149	165	182
Val.	(112)	(122)	(128)	-	(150)	(157)	(173)
2 α	$\approx$ 30	$\approx$ 10	<90 >80	-	>99	<40 >30	-

Tab 2a: Latenzzeiten in msec für P_2 von 6 Versuchspersonen
jeweils für Placebo- und Valium-beeinflußtes Potential;
Werte für Valium in Klammern.

	40 dB	30 dB	20 dB	15 dB	10 dB	5 dB	0 dB
Vp 1	166 (166)	195 (192)	188 (192)	- -	210 (218)	218 (206)	258 (230)
Vp 2	154 (158)	166 (178)	180 (190)	- -	203 (215)	208 (216)	230 (296)
Vp 3	190 (201)	218 (225)	230 (230)	227 (241)	236 (266)	202 (213)	265 (270)
Vp 4	190 (174)	180 (190)	185 (176)	- -	194 (188)	244 (188)	280 (240)
Vp 5	190 (194)	202 (180)	190 (210)	210 -	250 (240)	280 (270)	- -
Vp 6	160 (214)	192 (214)	200 (190)	- (198)	202 (245)	228 (222)	250 (230)

Tab. 2b: Mittlere Latenzzeiten für P_2 in msec:

1. Zeile: Werte für Placebo

2. Zeile: Werte für Valium^R

3. Zeile: 2α -Werte des t-Tests für die Paardifferenzen
aus den entsprechenden Placebo- und Valium-
Werten, Angabe in %.

	40 dB	30 dB	20 dB	15 dB	10 dB	5 dB	0 dB
Plac.	173	192	196	-	216	230	257
Val.	(186)	(197)	(200)	-	(229)	(219)	(253)
2α	<70 >60	<80 >70	<80 >70	- -	<20 >10	<30 >20	- -

Tab. 3a: Potentialspannungsdifferenzen zwischen Maximum von N_1 und Maximum von P_2 unter Placebo- und Valium-einfluß; 6 Versuchspersonen, Valiumwerte in Klammern.

	40 dB	30 dB	20 dB	15 dB	10 dB	5 dB	0 dB
Vp 1	102 (89)	80 (80)	58 (58)	- -	50 (63)	63 (27)	55 (27)
Vp 2	182 (137)	156 (129)	133 (98)	- -	75 (65)	52 (35)	65 (32)
Vp 3	180 (119)	116 (52)	77 (58)	72 (21)	34 (21)	44 (22)	18 (0)
Vp 4	167 (140)	145 (114)	117 (104)	- -	92 (66)	72 (71)	44 (30)
Vp 5	97 (65)	72 (56)	81 (40)	47 -	43 (34)	30 (30)	- -
Vp 6	90 (76)	66 (56)	52 (37)	- (55)	48 (47)	40 (27)	40 (22)

Tab. 3b: Mittelwerte der Potentialspannungen N_1 - P_2 aus Tab. 3a

1. Zeile: Werte unter Placebo
2. Zeile: Werte unter Valium^R
3. Zeile: Paardifferenzen zwischen Placebo- und Valium-Wert
4. Zeile: Valium-Wert bezogen auf Placebo-Wert in %
5. Zeile: 2α -Werte des Wilcoxon-Tests für die Paardifferenzen in %
6. Zeile: 2α -Werte des t-Tests für die Paardifferenzen in %.

	40 dB	30 dB	20 dB	15 dB	10 dB	5 dB	0 dB
1. Z.	136	106	86	-	57	50	44
2. Z.	(100)	(81)	(66)	-	(49)	(36)	(27)
3. Z.	36	25	20	-	8	14	17
4. Z.	73	77	77	-	86	72	61
5. Z.	< 5	< 10	< 10	-	< 10	< 10	< 10
6. Z.	< 1,0 > 0,5	≈ 2,5	≈ 2	-	< 1,0 > 0,5	≈ 2,5	< 0,5 > 0,1

Tab. 4a: Subjektive Hörschwellen des linken Ohres unter Placebo- und Valiumeinfluß, Messung vor Versuchsbeginn linke, nach Versuchsende rechte Tabellenhälfte, Valiumwerte in Klammern (6 Versuchspersonen, jeweils 5 Einzelreizungen mit 1000 Hz Sinuston, Werte in dB bezogen auf normale Hörschwelle).

	vorher					nachher				
Vp 1	4 (0)	2 (-1)	3 (-1)	2 (-1)	3 (-1)	-2 (-1)	-3 (-1)	-1 (0)	-1 (0)	-1 (-1)
Vp 2	4 (-3)	4 (-2)	3 (-2)	3 (-3)	4 (-3)	0 (-4)	1 (-4)	1 (-4)	0 (-5)	0 (-3)
Vp 3	7 (3)	8 (2)	7 (3)	6 (2)	5 (3)	2 (2)	4 (1)	3 (0)	0 (0)	1 (0)
Vp 4	-2 (-3)	-2 (-4)	-2 (-5)	-3 (-4)	-3 (-5)	-3 (-6)	-5 (-6)	-6 (-7)	-6 (-7)	-5 (-7)
Vp 5	6 (5)	8 (4)	7 (3)	6 (3)	4 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (1)	2 (1)
Vp 6	2 (3)	4 (3)	2 (2)	0 (3)	4 (3)	3 (1)	1 (0)	2 (0)	2 (0)	2 (1)

Tab. 4b: Mittelwerte aus Tabelle 4a, zusätzlich in der rechten Spalte die mit dem Atlas - Audiometer mehrere Wochen zuvor bestimmte Schwelle

	vorher		nachher		"Atlas"
Vp 1	2,8	(-0,8)	-1,6	(-0,6)	4
Vp 2	3,6	(-2,6)	0,4	(-4,0)	5
Vp 3	6,6	(2,6)	2,0	(0,6)	10
Vp 4	-2,4	(-4,2)	-5,0	(-6,6)	0
Vp 5	6,2	(3,4)	2,2	(1,8)	10
Vp 6	2,4	(2,8)	2,0	(0,4)	10
Gesamt- mittel- wert	3,2	(0,2)	0,0	(-1,4)	6,5

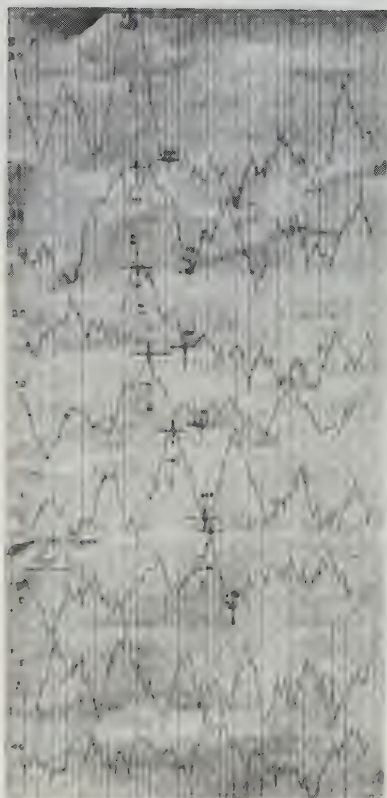
Tab. 4c: Abhängigkeit der subjektiv gefundenen Hörschwelle vom Valiumeinfluß und Prüfzeitpunkt (Mittelwerte der gesamten entsprechenden Paardifferenzen aus den Messungen der Tab. 4a, dahinter 2α -Werte des t-Testes in %)

verglichene Messungen				Unterschied	2α	
Placebowert	zuvor	-	Valiumwert	zuvor	3,0 dB	<0,1 %
Placebowert	danach	-	Valiumwert	danach	1,6 dB	<0,1 %
Wert zuvor	Placebo	-	Wert danach	Placebo	3,2 dB	<0,1 %
Wert zuvor	Valium	-	Wert danach	Valium	1,6 dB	<0,1 %

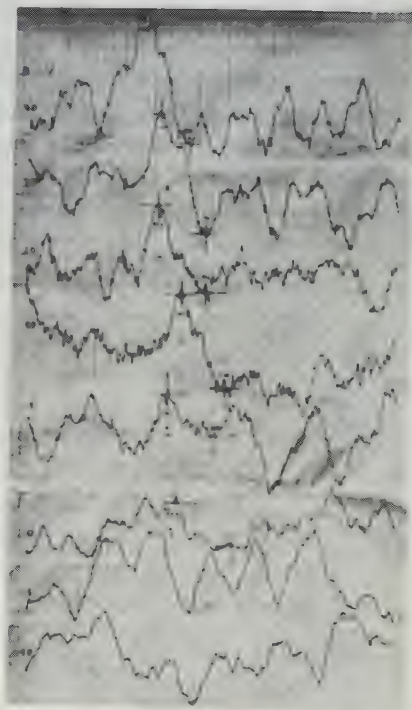
DOKUMENTATION DER VERSUCHSERGEBNISSE

Den folgenden Abbildungen liegen die auf Millimeterpapier ausgeschriebenen gemittelten EEG-Abschnitte zugrunde, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhalten und untersucht wurden.

Für eine Versuchsperson sind jeweils die Werte für Placebo und Valium^R gegenübergestellt. Der ausgeschriebene Zeitraum entspricht 500 msec, der Schallreiz von 500 msec Dauer setzt erst 50 msec nach Ausschreibebeginn ein. Die von uns als Extremum von N_1 und P_2 definierten Auswertungspunkte sind markiert, die entsprechenden Latenzwerte waagrecht in msec, die Potentialabstände senkrecht in mm eingetragen. Die den jeweiligen Mittelwertskurven zugehörige Schallreizintensität ist in dB links am Rande vermerkt.

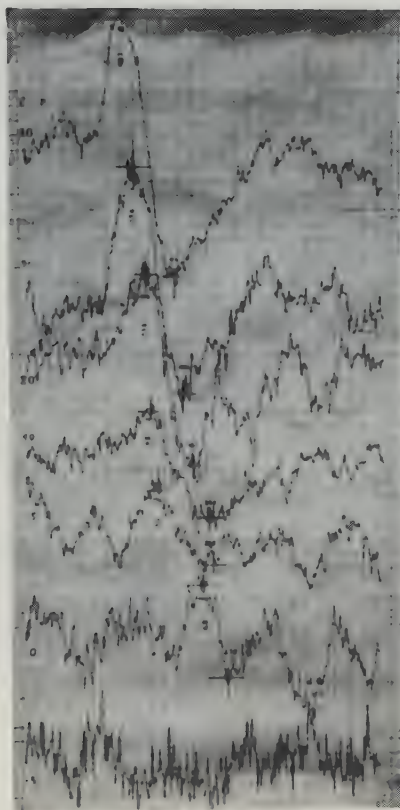


Placebo

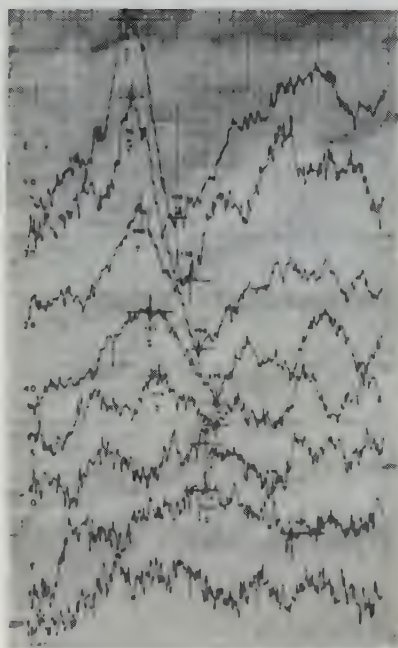


Valium

Versuchsperson 1

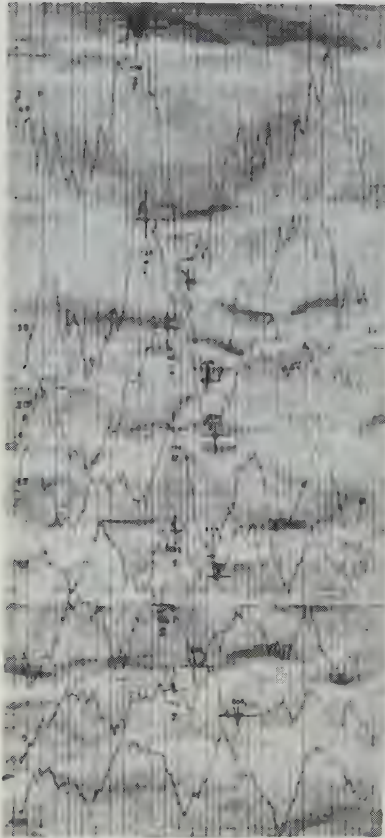


Placebo

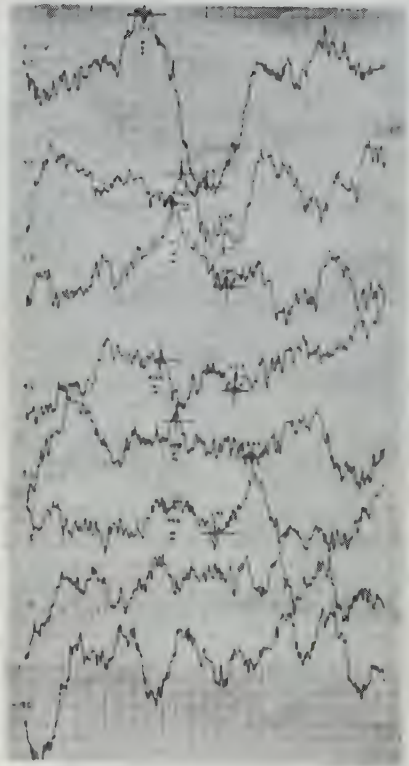


Valium

Versuchsperson 2

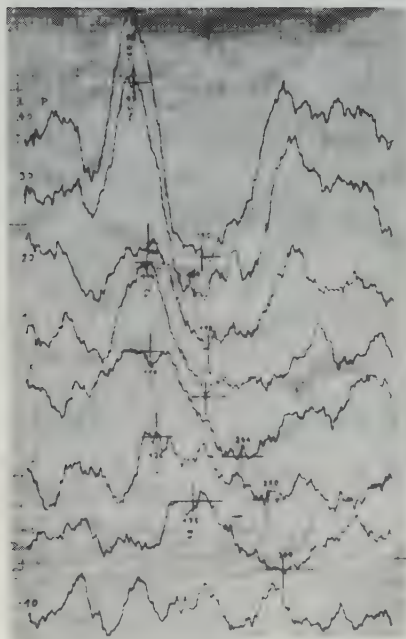


Placebo

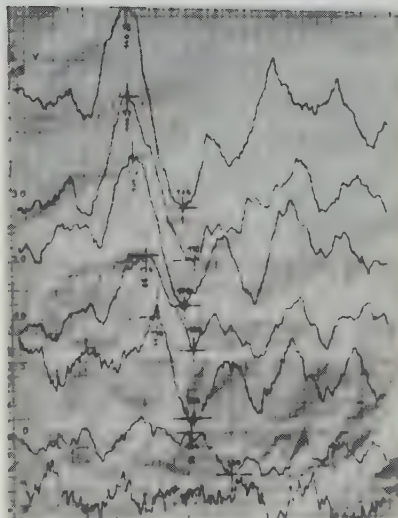


Valium

Versuchsperson 3



Placebo

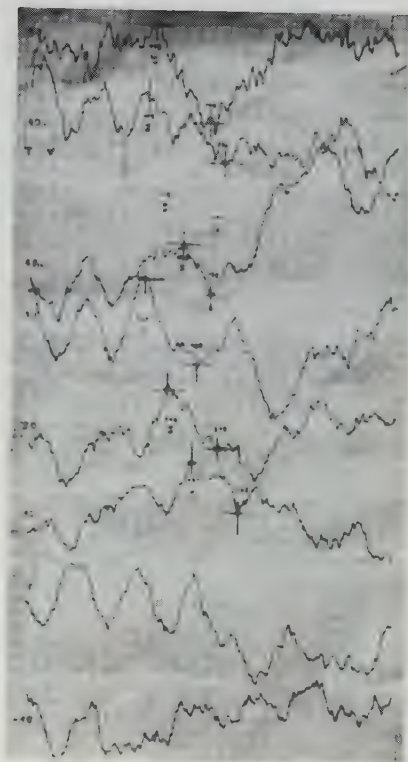


Valium

Versuchsperson 4

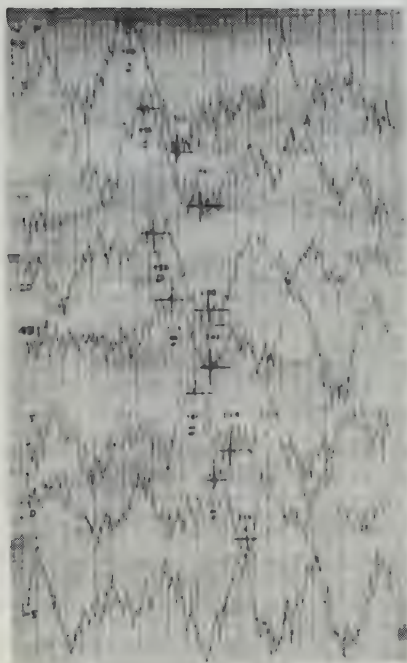


Placebo

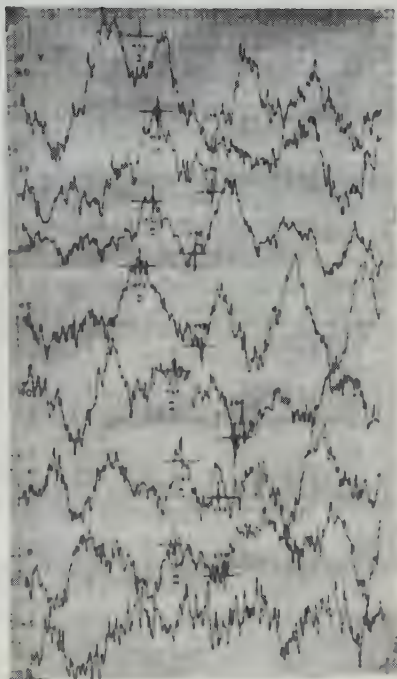


Valium

Versuchsperson 5



Placebo



Valium

Versuchsperson 6

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BADENBERG, H.: Schwellennahe Untersuchungen über den Einfluß von Chlordiazepoxid (Librium^R) auf akustisch evozierte Rindenpotentiale beim Menschen. Dissertation Erlangen, 1971
2. BEAGLEY, H.A., J.J.KNIGHT: The auditory evoked cortical response as an index of hearing in practical audiometry. J.Laryng. (London) 81, 347-351 (1967)
3. BENTE, D.: Die Insuffizienz des Vigilitätstonus. Habilitationsschrift Erlangen, 1965
4. BERGER, H.: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch.Psychiatr. 87, 527-570 (1929)
5. BICKFORD, R.G., J.L.JACOBSON, D.R.T.CODY: Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. Ann.N.Y.Acad.Sci. 112, 204-223 (1964)
6. BRAZIER, M.A.B.: Evoked responses recorded from the depth of the human brain. Ann.N.Y.Acad.Sci. 112, 33-59 (1964)
7. BURIAN, K., G.F.GESTRING, S.HRUBY: Evoked response audiometry under sedation. Z. ERA (1969), 3,6
8. BURIAN et alii: Die EEG-Audiometrie als objektive Hörprüfung. Mschr.Ohrenheilkunde 101, 193-194 (1967)
9. BUTLER, R.A., W.D.KEIDEL, M.SPRENG: An investigation of the human cortical evoked potential under conditions of monaural and binaural stimulation. Acta oto.-laryngol. (Stockholm) 68, 317-326
10. BUTLER, R.A., M.SPRENG, W.D.KEIDEL: Auditory stimulus conditions which influence habituation of the human slow evoked cortical potential. Pflügers Arch.ges.Physiol. 297, 31 (1967)
11. DAVID, E., P.FINKENZELLER, S.KALLERT, W.D.KEIDEL: Akustisch ausgelöste Gleichspannungspotentiale am Menschen. Pflügers Arch.ges.Physiol. 309, 262-367 (1969)
12. DAVID, E., P.FINKENZELLER, S.KALLERT, W.D.KEIDEL: Akustischen Reizen zugeordnete Gleichspannungsänderungen am intakten Schädel des Menschen. Pflügers Arch.ges.Physiol. 309, 362-367 (1969)
13. DAVID, E., P.FINKENZELLER, S.KALLERT, W.D.KEIDEL: Wechselwirkung zwischen optisch und akustisch ausgelösten Gleichspannungspotentialen am Menschen. Pflügers Arch.ges.Physiol. 312, 131 (1969)
14. DAVIS, H.: Slow cortical responses evoked by acoustic stimuli. Acta oto.-laryngol. (Stockholm) 59, 179-185 (1965)
15. DAVIS, H., N.YOSHIE: Human evoked cortical responses to auditory stimuli. The Physiologist 6, 164 (1963)

16. DAVIS, H., P.A. DAVIS, A.L. LOOMIS, E.N. HARVEY, G. HOBART:
Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J. Neurophysiol.* 2, 500-514 (1939)
17. DAVIS, P.A.: Effect of acoustic stimuli on the waking human brain. *J. Neurophysiol.* 2, 494-499 (1939)
18. DERBYSHIRE, A.J., F.J. NORKUS, P.S. DHURVARAJAN, P.J. MILLS:
Components of hearing measured by EEG and its response to sounds. *Int. Audiol. (Leiden)* 1, 254-256 (1962)
19. DOKUMENTA GEIGY
20. FELDMANN, H.: Methoden der objektiven Hörprüfungen, Entwicklung, gegenwärtiger Stand und Ausblick. *Z. Laryng. Rhinol. Otol. (Stuttgart)* 49, 122-136 (1970)
21. FINKENZELLER, P.: Die Mittelung von Reaktionspotentialen. Dissertation Erlangen, 1968
22. FRUHSTORFER, H.: Der Einfluß von Reizfolgefrequenz, Reizanzahl und Reizort auf die Intensitätsabhängigkeit vibratorisch ausgelöster corticaler Antworten beim Menschen. Dissertation Erlangen, 1966
23. GOODMAN, S.W., S.V. APPLEBY, J.W. SCOTT, P.E. IRELAND: Audiometry in newborn children by electroencephalography. *Laryngoscope* 74, 1316-1328 (1964)
24. HRUBY, J.: The effect of Valium on the AEP. *Z. ERA* (1970) 10
25. IRELAND, P.E., J.E. SCOTT: Newer concepts in testing of hearing by electroencephalography. *ORL Tokyo* 1966, 415-417
26. KEIDEL, W.D.: What do we know about the human cortical evoked potential after all. *Arch. Ohr.-Nas.-u. Kehlk.-Heilk.* 198, 9-37 (1971)
27. KEIDEL, W.D.: Neuere Ergebnisse der akustischen Informationsverarbeitung. *Ergebn. Exp. Med.* 167-193 (1970)
28. KEIDEL, W.D., M. SPRENG: Recent status results and problems in objective audiometry. *J. franc. d'oto-rhino-laryngol., numéro spécial d'audiophonologie XIX*, 1st part 45-53, 2nd part 55-60 (1970)
29. KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Stuttgart 1967
30. KEIDEL, W.D., M. SPRENG: Informationsphysiologische Aspekte der Sinnesmodalitäten. "Fortschritte der Kybernetik", Beiheft zu *Z. Automatische Rechenanlagen*, Oldenburg u. München, 1966
31. KEIDEL, W.D., M. SPRENG: Audiometric aspects and multisensory power functions of electronically averaged slow evoked cortical responses in man. *Acta oto-laryng. (Stockholm)* 59, 201-210 (1965)

32. KEIDEL, W.D., M.SPRENG: Computed audio-encephalograms in man. (A technique of "objective" audiometry). *Int.Audiol.* 4, 56-60 (1965)
33. KEIDEL, W.D.: Neuere Ergebnisse der Physiologie des Hörens. *Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk.* 185, 548-575 (1965)
34. KEIDEL, W.D., M.SPRENG: Neurophysiol. evidence for the Stevens power-function in man. *J.Acoust.Soc.Amer.* 38, 2, 191-195 (1965)
35. KEIDEL, W.D.: On the neurophysiological exponent of Stevens power functions electronically computed in man. Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering, Tokyo, Section 27, 467-470 (1965)
36. KEIDEL, W.D., M.SPRENG: Elektronisch gemittelte langsame Rindenpotentiale des Menschen bei akustischer Reizung. *Acta oto.-laryngol.* (Stockholm) 56, 318-328 (1963)
37. KEIDEL, W.D., M.SPRENG: Human evoked cortical responses to auditory stimuli: interaction, time course of adaptation, influence of stimuli parameters. *Experta Medica Int. Congress Series* 48, 100 (1962)
38. KEIDEL, W.D., M.SPRENG: Grundprinzipien der akustischen und taktilen Informationsverarbeitung. *Ergebn.Biol.* 24, 213-246 (1961)
39. KEIDEL, W.D.: Elektronisches Rechenwerk zur Mittelwertbildung statistisch streuender periodischer bioelektrischer Potentiale. *Z.Biol.* 111, 54 (1959)
40. KEIDEL, W.D.: The use of quick correlations in electrocochleography both in oto-audiography (OAG) and in neuro-audiography (NAG). *Revue de Laryngologie*, publiée par G. Portmann (Bordeaux) 709-720, Supplementum 1971
41. KEIDEL, W.D.: D.C. potentials in the auditory evoked response in man. *Acta oto-laryng.* (Stockholm) 71, 242-248 (1971)
42. KEIDEL, W.D.: The DC potential in the human cortical evoked response, a new contribution to the objective audiometry. *J.F.O.R.L.* 21, 2, 153-158 (1972)
43. KOTTMEYER, G.: Objektive Höruntersuchungen an Erwachsenen und Kindern unter der Einwirkung psychotroper Pharmaka. *Z.Laryng.Rhinol.Otol.* (Stuttgart) 43, 274 (1964)
44. MARSH, J.T., F.G.WORDEN: Auditory potentials during acoustic habituation: cochlear nucleus, cerebellum and auditory cortex. *Electroenceph.chir.Neurophysiol.* 17, 685-692 (1964)
45. RAPIN, I., H.SCHIMMEL, L.M.TOURK, N.M.KRASNEGOR, CH.POLLAK: Evoked responses to clicks and tones of varying intensity in waking adults. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 21, 335 (1966)

46. RAPIN, I.: Evoked responses to clicks in a group of children with communication disorders. Ann.N.Y.Acad.Sci. 112, 182-203 (1964)
47. RAU, R.: Über die Abhängigkeit der objektiv ermittelten Intensitätsfunktion des menschlichen Gehörs von der Tonfolgefrequenz. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 190, 133-145 (1968)
48. SPRENG, M.: Hirnrindenpotentiale des wachen, unverletzten Menschen bei Beschallung mit Impulsschallfolgen. Forschungsbericht I. Physiol. Institut der Universität Erlangen 1970
49. SPRENG, M., W.D.KEIDEL: Separierung von Cerebroaudiogramm (CAG), Neuroaudiogramm (NAG) und Otoaudiogramm (OAG) in der objektiven Audiometrie. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 189, 225-246 (1967)
50. SPRENG, M.: Über die Messung der Frequenzgruppe und der Integrationszeit des menschlichen Gehörs durch vom Schall abhängige Hirnspannungen längs der Kopfhaut. Dissertation Stuttgart, 1967
51. SPRENG, M.: Verhalten der evozierten Potentiale des Menschen bei kurzen Schallimpulsen. Pflügers Arch.ges.Physiol. 297, 1 (1967)
52. SPRENG, M., W.D.KEIDEL: "Objektive" Audiometrie. Pflügers Arch.ges.Physiol. 281, 82 (1964)
53. SPRENG, M., W.D.KEIDEL: Neue Möglichkeiten der Untersuchung menschlicher Informationsverarbeitung. Kybernetik 1, 243-249 (1963)
54. STANGE, G., T.SODA, F.ZÖLLNER: Objektive Beurteilung des Gehörs mittels Computer-Technik. Dtsch.Med.Wschr., Jahrg. 93/9, 379 Stuttgart (1968)
55. STANGE, G., T.SODA: Quantitative Untersuchungen zur Hörschwelle, Adaptation und Lautheitsempfinden am gesunden und hörgeschädigten Menschen mittels der "objektiven" Audiometrie. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 190, 210 (1968)
56. STANGE, G.: Adaption - ein Kriterium zur Funktion des akustischen Sinnessystems. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 187, 2, 605 (1966)
57. SAFT, L.: L'audiométrie électro-encéphalographique. Rev.Laryng. (Bordeaux) 87, 633-669 (1966)
58. SUZUKI, T., K.TAGUCHI: Evoked response audiometry. J.Oto.-rhino-laryng.Soc.Jap. 69, 42 (1966)
59. SUZUKI, T., K.TAGUCHI: Cerebral evoked response to auditory stimuli in waking man. Ann.Otol. (St.Louis) 74, 128-139 (1965)
60. SUZUKI, T., J.ASAWA: Cerebral evoked response. Evoked potentials of waking human brain to acoustic stimuli. A clinical

cal study on its application to objective audiometry.
Acta oto.-laryngol. (Stockholm) 48, 508-515 (1958)

61. TAKAHARA, S.: Evaluation of electroencephalographic reflex audiometry studies on functional tests of hearing. Otolaryngology (Tokyo) 37, 325-328 (1965)
62. TAKAHARA, S.: An investigation on reliability of EEG-audio-metry. J.oto.-rhino.-laryng.Soc.Jap. 65, 1149-1158 (1962)
63. THEISSING, J.: Möglichkeiten zentraler Hörbahndiagnostik mittels Computeraudiometrie. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heil. 189, 1-7 (1967)
64. THEISSING, J.: Über Beziehungen von Computeraudiogrammen und konventionellen Audiogrammen. Z.Laryng.Rhinol. 46, 455-460 (1967)
65. THEISSING, J.: Untersuchungen zur Bedeutung des Zeitfaktors in der objektiven Audiometrie. Z.Laryng.Rhinol. 46, 648-651 (1967)
66. THEISSING, J.: Klinische Möglichkeiten und Ergebnisse der objektiven Audiometrie mit Computertechnik. Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 187, 612-620 (1966)
67. THEISSING, G., J.THEISSING: Beitrag zur Frage der objektiven Hörprüfung mittels EEG. Z.Laryng.Rhinol. 43, 729-743 (1964)
68. UTTAL, W.R., L.COOK: Systematics of the evoked somato-sensory cortical potential: a psychophysical-electrophysiological comparison. Ann.N.Y.Sci. 112, 60-80 (1964)
69. WALTER, W.G.: Slow potentials changes in the human brain associated with expectancy, decision and intention. Electroenceph.clin.Neurophysiol.Suppl. 26, 123-130 (1967)
70. WALTER, W.G.: The convergence and interaction of visual, auditory and tactile responses in human nonspecific cortex. Ann.N.Y.Sci. 112, 320 (1964)
71. WILLIAMS, G.J., J.T.GRAHAM: EEG-responses to auditory stimuli in waking children. J.Speech Res. 6, 57-63 (1963)

L E B E N S L A U F

Am 13.10.1944 wurde ich, Gert Volker Maß, in Thorn als Ältester von drei Geschwistern geboren. Meine Eltern sind Oberbaudirektor Gerhard Maß und dessen Ehefrau Elisabeth, geborene Kastl. Nach der Flucht im Jahre 1945 nach Amberg besuchte ich dort von 1950 bis 1955 die Volksschule, von 1955 bis 1960 das Hum. Gymnasium Amberg. Die restliche Gymnasialzeit und das Abitur im Jahre 1964 absolvierte ich wegen einer Versetzung meines Vaters am Gymnasium Carolinum Ansbach. Das Studium nahm ich im Herbst 1964 an der Universität Erlangen auf, zunächst in der Fachrichtung Physik, um nach zwei Semestern zur Medizin überzuwechseln. Im Oktober 1966 legte ich in Erlangen das Vorphysikum, im April 1968 das Physikum und im Juli 1971 das Medizinische Staatsexamen ab. Im Dezember 1971 heiratete ich Fräulein Ursula Michalke aus Papenburg. Seit Januar 1972 leiste ich im Raum Würzburg meine Medizinalassistentenzeit ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990